



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
CAMPUS DIADEMA

LETÍCIA NOBRE NEGRÃO

TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE NO BRASIL COM
DETALHAMENTO DOS INIBIDORES DE JAK/STAT

DIADEMA

2020

LETÍCIA NOBRE NEGRÃO

TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE NO BRASIL COM
DETALHAMENTO DOS INIBIDORES DE JAK/STAT

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como exigência parcial
para obtenção do título Bacharel em
Farmácia, ao Instituto de Ciências
Ambientais, Químicas e
Farmacêuticas da Universidade
Federal de São Paulo – Campus
Diadema.

Orientador: KARINA RAMALHO
BORTOLUCI

DIADEMA

2020

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

Negrão, Leticia Nobre

Tratamento da artrite reumatoide no Brasil com detalhamento dos inibidores de JAK/STAT / Leticia Nobre Negrão. -- Diadema, 2020. 54 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2020.

Orientadora: Karina Ramalho Bortoluci

1. Artrite reumatoide. 2. Medicamentos anti-TNF. 3. JAK/STAT. 4. Inibidores de JAK/STAT. I. Título.

AGRADECIMENTOS

Procurei alguns exemplos de agradecimentos e encontrei todos no mesmo “formato” de gratidão esperada nessa página. Embora eu seja sim, muito grata à minha trajetória acadêmica e proletariada, ainda me faltam palavras sobre a conclusão da graduação.

Foram 10 árduos anos, do qual poucas pessoas entenderão o significado dessa palavra no contexto UNIFESP Diadema. Nesses 120 meses, foram incontáveis meu sentimento de desistência e fraqueza, da qual não desejo a ninguém. É notável minha evolução pessoal, profissional e acadêmica desde 2010 até hoje e por isso, tenho a agradecer a Nice Helena Nobre, minha insistente mãe, que vez ou outra duvidava da dificuldade imposta diariamente por alguns dos meus professores, porém sempre tentava me conceder confiança e força.

Agradeço imensamente meu namorado-quase-marido, Wilson Tsuchida Miranda, por ser paciente e nunca ter desistido da conclusão desse curso, coisa que eu, muitas vezes, fantasiei. Agradeço brevemente meu pai, Paulo Gilberto Negrão, pela coragem e orgulho em me levar para realizar a matrícula no campus Eldorado, literalmente no centro de um dos bairros mais pobres da cidade.

Ainda em tempo, agradeço à UNIFESP e todos os professores construtivos e didáticos que tive ao longo da graduação. Tentei agradecer pessoalmente os que fizeram a diferença no meu aprendizado, porém tenho certeza de que deixei alguns de fora. Também não esqueço de minhas amizades iniciadas nesse contexto e que duram até hoje: Camila's (todas as 3) e Phelipe Philippsen (inclusive sou eternamente grata ao seu voto de confiança profissional, meu sincero obrigada).

Por fim, agradeço à Prof. Dra. Karina, pela paciência, entendimento e orientação desse trabalho em meio à uma pandemia inédita na história humana.

RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, inflamatória e crônica, que acomete ao menos 1% da população global e afeta os pacientes com limitações e dores excruciantes, além de outras complicações sistêmicas. A causa ainda é incerta, entretanto estudos recentes relacionam a patologia com a resposta imune inata e adaptativa exacerbada. O diagnóstico da doença é complexo, resultado de uma combinação de exames clínicos e laboratoriais e, quando realizado precocemente, pode alterar os sintomas e tratamento dos pacientes. Atualmente existem diversos tratamentos medicamentosos para a enfermidade que, combinados, proporcionam uma remissão da atividade da doença em sua forma moderada a grave. Por muitos anos, os medicamentos biológicos foram a única opção terapêutica para esses pacientes, com destaque para os inibidores de TNF- α , terapia considerada padrão, amplamente utilizada no tratamento. Entretanto, com o avanço das tecnologias e estudos clínicos, foram aprovados medicamentos sintéticos eficazes no tratamento, que apesar de recentes, possuem estudos comprovados de eficácia e segurança na comparação com a terapia padrão, aumentando a possibilidade de escolha terapêutica e clínica.

Palavras chave: Artrite reumatoide. Medicamentos anti-TNF. JAK/STAT. Inibidores de JAK/STAT.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune, inflammatory, and chronic disease, that overcome at least 1% of global population and affects patients with limitations and crucial pain, beyond systemic complications. The cause is still uncertain, however recent studies have linked the pathology to the exacerbated innate and adaptive immune response. Disease diagnosis is complex, resulting of a combination of clinical and laboratorial exams. When performed early, can alter symptoms and patient treatment. Currently there are several drug treatments to moderate to severe rheumatoid arthritis, that combined, provide remission of disease activity. For many years, biologics medications were the only therapeutic options to those patients, focus on TNF- α inhibitors, standard therapy, widely used. However, with advancement of technologies and clinical studies, synthetic drugs effective in the treatment have been approved. Despite being recent, they have proven studies of efficacy and safety in comparison with standard therapy, increasing the possibility of therapeutic and clinical choice.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Anti-TNF drugs. JAK/STAT. JAK/STAT inhibitors.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACR – Colégio Americano de Reumatologia
- AINEs – Antiinflamatórios não-esteroidais
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- APC – Células apresentadoras de antígenos
- AR – Artrite reumatoide
- CDAI – Índice clínico da atividade da doença
- COX - Enzima ciclo-oxigenase
- CTLA-4 – Molécula inibitória T-linfócito-associada citotóxica 4
- DAS28 – Escore da Atividade da Doença
- DAMPs - *Damage-associated molecular patterns*
- EULAR – Liga Europeia contra o Reumatismo
- FR – Fator reumatoide
- GR – Glicocorticoides
- HAQ – Questionário de qualidade de vida
- IFN – Interferon
- Ig - imunoglobulina
- IL – Interleucinas
- JAK - Janus Quinase
- MHC II – Complexo de histocompatibilidade II
- MMCD – Medicamentos modificadores do curso da doença
- PAMPs - *Pathogen-associated molecular patterns*
- PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
- PCR – Proteína C Reativa
- PRR - *Pattern Recognition Receptors*
- RANKL – Receptor Ativador do Fator Nuclear $\kappa\beta$
- RNA – Ácido ribonucleico
- SDAI – Índice simplificado da atividade da doença
- SOCS – Supressores de sinalização via citocinas
- STAT – Transdutor de sinal e ativador de transcrição
- TCR – Receptor de antígeno do linfócito T

- Th – Células T helper
- Treg – Células T reguladoras
- VHS – Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Metodologia	4
3. Objetivos	5
4. Revisão Bibliográfica	6
4.1. Sistema imune	6
4.2. Doenças autoimunes	7
4.3. Artrite Reumatoide	8
4.3.1. Fisiopatologia	8
4.3.2. Diagnóstico	13
4.4. Tratamento	16
4.4.1. Estratégia terapêutica	16
4.4.2. Medicamentos não-biológicos	19
4.4.3. Medicamentos biológicos	26
4.4.3.1. Medicamentos biológicos anti-TNF	28
4.4.3.2. Medicamentos biológicos não anti-TNF	31
4.4.4. Medicamentos inibidores de JAK	34
4.4.4.1. Família JAK	36
4.4.4.2. Família STAT	37
4.4.4.3. Sinalização da via JAK/STAT	39
4.4.4.4. Tofacitinibe	41
4.4.4.5. Baricitinibe	44
5. Considerações finais	49
Referências	Erro! Indicador não definido.

1. Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória e crônica que atinge, principalmente, articulações periféricas. A causa ainda é desconhecida, entretanto, sabe-se que acomete mais mulheres do que homens e, geralmente, inicia-se entre 30 a 40 anos, aumentando sua incidência em idades mais avançadas (GIBOFSKY, 2014).

A ocorrência da AR no mundo varia de acordo com as regiões, mas há poucos estudos de incidência, gerando a falta de entendimento epidemiológico da enfermidade no mundo (ALAMANOS; VOULGARIS; DROSOS, 2006). Entretanto, a prevalência global estimada é de 1 a 3%, com maior incidência em países em desenvolvimento. No Brasil, verificou-se que a prevalência da doença no indivíduo adulto é estimada entre 0,2 e 1%, variando de acordo com as regiões do país, acometendo em torno de 1,3 milhão de pessoas (COSTA et al., 2014).

Como a AR tem maior prevalência em idades mais avançadas e com a população mundial constantemente envelhecendo e os índices de mortalidade decaindo, a tendência é o aumento considerável do número de pessoas vivendo com a enfermidade nas próximas décadas. Sabe-se que o fardo da doença é muito grande e que suas limitações e dores são excruciantes, principalmente para indivíduos jovens com a vida profissional ativa. Não à toa, a artrite reumatoide foi classificada como a 42ª doença mais debilitante (medição por anos de vida vividos com a enfermidade) (CROSS et al., 2014).

O diagnóstico depende da combinação de diversos sintomas e sinais clínicos, exames laboratoriais e radiográficos, que baseiam a orientação de diagnóstico de acordo com os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR). A atividade da doença, que mede sua progressão e resulta na alteração medicamentosa do tratamento, deve ser realizada periodicamente, tendo como principais parâmetros: contagem do número de articulações dolorosas e do número de articulações edemaciadas, provas de atividade inflamatória [VHS e proteína-C-reativa (PCR)], avaliação da intensidade da dor, avaliação da mobilidade articular e da capacidade funcional, além de repetição do exame radiográfico (quando necessário dependendo do critério clínico) (MEDEIROS et al., 2015).

O tratamento da AR, que deve ser dinâmico e guiado pela medição periódica da atividade da doença, tem o objetivo de cessar a atividade da mesma, prevenindo ou controlando a lesão articular, a perda de função e diminuição da dor, uma vez que remissão total da doença é extremamente rara (PASSOS, 2016).

Em 2017, o protocolo clínico de diretrizes terapêuticas da artrite reumatoide foi revisto e publicado, com novas recomendações de tratamento, que se dividem em não medicamentoso e medicamentoso. O tratamento não medicamentoso inclui educação do paciente e da família, terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia, visando a melhora na qualidade de vida, clínica e funcional dos portadores da doença, embora existam poucas evidências de melhora. Já o tratamento medicamentoso, inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), podendo ser sintéticos e biológicos, e imunossupressores. Devido às falhas na resposta aos tratamentos, geralmente a manutenção da doença exige progressão de medicamentos, que é considerado de acordo com a estratégia custo-efetiva (Brasil, 2017).

Os MMCD biológicos são utilizados no tratamento da AR moderada à grave e caracterizados como imunossupressores, devido a seus alvos farmacológicos (PASSOS, 2016). Entre eles, existem diferentes classes: os medicamentos inibidores do fator de necrose tumoral, “anti-TNF” e os “não anti-TNF”, sendo que os “não anti-TNF” representam os MMCD biológicos que possuem outros alvos e que não se enquadram nas classes anteriormente apresentadas (Brasil, 2017).

Os agentes biológicos foram inseridos no mercado em 1998 e, devido a sua segurança e experiência dos médicos reumatologistas com sua eficácia, vêm sendo utilizados como terapia de primeira linha para a enfermidade. Atualmente existem cinco medicamentos anti-TNF aprovados para o tratamento da AR ativa moderada a grave e são eles: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe pegol, que serão abordados ao longo desse trabalho (YOO; AYODELE; VAN DER PLUJIM, 2015).

Entretanto, devido à alta progressão da doença e outros fatores intrínsecos, há a possibilidade do paciente não responder aos anti-TNF, mesmo após sucessivas mudanças de medicamentos, levando a três alternativas: abatacepte - modulador

seletivo de coestimulação, tocilizumabe – inibidor de IL-6 e rituximabe – modulador de células B (YOO; AYODELE; VAN DER PLUJIM, 2015).

Com a modernização das tecnologias de desenvolvimento de novos fármacos, em 2012, nos Estados Unidos da América, foi lançado um MMCD sintético, com mecanismo de ação diferente dos que constituem o tratamento da doença até então (YOO; AYODELE; VAN DER PLUJIM, 2015). Trata-se de tofacitinibe, uma terapia oral, cujo mecanismo de ação constitui em inibição de JAK 1 e 3 (MOTA et al., 2015). Conforme as pesquisas sobre novos alvos terapêuticos para o tratamento da AR foram avançando, novos medicamentos estão sendo descobertos e lançados, entre eles: baricitinibe, inibidor seletivo de JAK 1 e 2 (TAYLOR et al., 2017) e upadacitinibe, inibidor seletivo de JAK 1 (BURMESTER et al., 2018).

Diferente das terapias previamente aprovadas, como os anti-TNF e os não anti-TNF, os inibidores de JAK são seletivos por serem uma terapia intracelular, ou seja, seu alvo está dentro da célula, acarretando diferente posologia, administração e efeitos colaterais e eficácia comparativa com os MMCD biológicos (KOTYLA, 2018).

2. Metodologia

O desenvolvimento desse trabalho foi realizado através de revisão bibliográfica, com o objetivo de aprofundar e investigar os conceitos e conhecimentos relacionados ao tema central.

Foram utilizados o banco de dados Scielo, Google Acadêmica, PubMed e Elsevier, desde 2010 até o momento, com as palavras-chaves: rheumatoid arthritis, jak pathway, jak inhibition, sinalização celular jak e medicamentos artrite reumatoide.

3. Objetivos

O objetivo dessa revisão bibliográfica é abranger a fisiopatologia da artrite reumatoide e os tratamentos medicamentosos disponíveis atualmente no Brasil, com detalhamento nos inibidores de JAK/STAT, que são moléculas pequenas e específicas, expondo a cascata de sinalização da família JAK/STAT. Para responder a questão central 'Os medicamentos inibidores da família JAK causam melhora clínica e podem ser considerados como o futuro da terapêutica para AR?' serão abordados: o mecanismo de ação, resultados clínicos e segurança em pacientes com AR ativa moderada a grave, desses medicamentos e diferenças entre os tratamentos disponíveis.

4. Revisão Bibliográfica

4.1. Sistema imune

Historicamente o termo imunidade é associado à defesa do organismo humano contra doenças infecciosas. Conceitualmente, o sistema imune é formado por células e moléculas responsáveis pela imunidade do indivíduo e a resposta imune é definida como a resposta ordenada e coletiva a substâncias estranhas ou próprias alteradas (KOTAS; MEDZHITOV, 2016).

De acordo com Abbas et. al, uma definição mais adequada para imunidade é *“Reação a substâncias estranhas, incluindo microrganismos e macromoléculas como proteínas e polissacarídeos, e a pequenas substâncias químicas que são reconhecidas como elementos estranhos, independente das consequências fisiológicas ou patológicas de tal reação”*.

Quando há exposição do organismo saudável a algum elemento agente estranho, não natural, um microrganismo por exemplo, diferentes mecanismos são acionados. Inicialmente, existem barreiras que o elemento agente precisa atravessar: a pele, revestimento interno da mucosa epitelial das vias aéreas e a mucosa oral do trato gastrointestinal o intestino são as primeiras barreiras químicas e físicas encontradas. Os microrganismos que conseguem atravessar as primeiras defesas encontram células e moléculas que, imediatamente, desenvolvem uma resposta inata. As células do sistema imune inato, especialmente os macrófagos e células dendríticas que residem em todos os tecidos do organismo, reconhecem, estruturas padrões de patógenos (*Pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs) ou danos celulares (*Damage-associated molecular patterns* – DAMPs) através de receptores de padrões moleculares (*Pattern Recognition Receptors* – PRR). A ativação dos PRRs inicia uma série de cascatas intracelulares que culminam na transcrição de genes envolvidos na inflamação e ativação da resposta imune adaptativa (IWASAKI; MEDZHITOV, 2015).

A imunidade adaptativa é composta por linfócitos T e linfócitos B que, ao contrário das células da imunidade inata, não agem prontamente ao primeiro encontro com o agente estranho. Esses linfócitos T e B, após serem produzidos na medula óssea, necessitam passar por um processo de amadurecimento nos órgãos linfóides centrais (timo e medula óssea, respectivamente) e por etapas de ativação que

acontece nos órgãos linfóides secundários (linfonodos, baço e tecidos linfóides associados a mucosas) (MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2010). Após ativação, esses linfócitos tornam-se células com alta especificidade e que respondem de maneira mais rápida e eficaz no segundo encontro com o mesmo antígeno. Ainda, no processo de ativação dos linfócitos, algumas células são diferenciadas em células de longa vida, denominadas células de memória.

4.2. Doenças autoimunes

As doenças autoimunes são compostas por um grupo variável de doenças que envolvem diferentes componentes celulares e moleculares do sistema autoimune, compreendendo a interação entre eles e a falha ao sustentar os mecanismos de tolerância a tecidos próprios. Esses processos geram uma resposta imune contra células próprias (DA COSTA; SILVA-JÚNIOR; PINHEIRO, 2017).

Estima-se que ao menos 3% da população mundial sofre de alguma doença autoimune, sendo 75% mais frequente em mulheres. A causa ainda não é esclarecida, mas fatores de pré-disposição podem ser relacionados com fatores genéticos, hormônios, exposição a patógenos e xenobióticos, causando a resposta imune indesejada e consequentemente, doenças autoimunes e às vezes, mais de uma por indivíduo (BOLON, 2012).

Os mecanismos celulares e moleculares relacionados ao desenvolvimento de doenças autoimunes envolvem a falha em processos de tolerância central e periférica; diminuição da morte celular de linfócitos autorreativos; ativação de linfócitos T e B autorreativos; diminuição da imunorregulação por linfócitos T reguladores (T_{reg}) como $CD4^+FoxP3^+$; sinalização desregulada de citocinas pró-inflamatórias e moléculas co-estimulatórias e a mimetização de estruturas de xenobióticos e próprias do organismo, desencadeando um reconhecimento inadequado de células próprias (BOLON, 2012).

Um dos fenômenos desencadeantes de doenças autoimunes é a quantidade de autoantígenos presente no organismo de forma não-imunogênica. Anticorpos da classe IgG estão presentes em considerável quantidade em sangue e fluidos, e normalmente, não ativam as células B próprias, pois a molécula de IgG é monomérica e não consegue encaixar de forma cruzada no receptor da célula B. Porém, na

presença de infecções ou imunização, a IgG torna-se multivalente e pode ativar as células B e gerar uma resposta imune não esperada. O fator reumatoide, um autoanticorpo com a função de reconhecimento de frações de anticorpos como a IgG, IgM e IgA, reage com a fração Fc, é reconhecido nesse processo inflamatório, formando uma estrutura imune e é considerado um marcador sorológico para o diagnóstico da doença (LUNDBERG; FELDMANN; VENABLES, 2010)(MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2010) (MAIBOM-THOMSEN et al., 2019).

Entretanto, o FR não é exclusivo da AR e está presente em diversas doenças autoimunes e infecções, sendo relacionado com a ativação das células B. Assim, FR não é o único fator que caracteriza a inflamação da AR, sendo que outros fatores são também determinantes para detectar a atividade da doença e serão abordados ao longo desse trabalho (LUNDBERG; FELDMANN; VENABLES, 2010).

4.3. Artrite Reumatoide

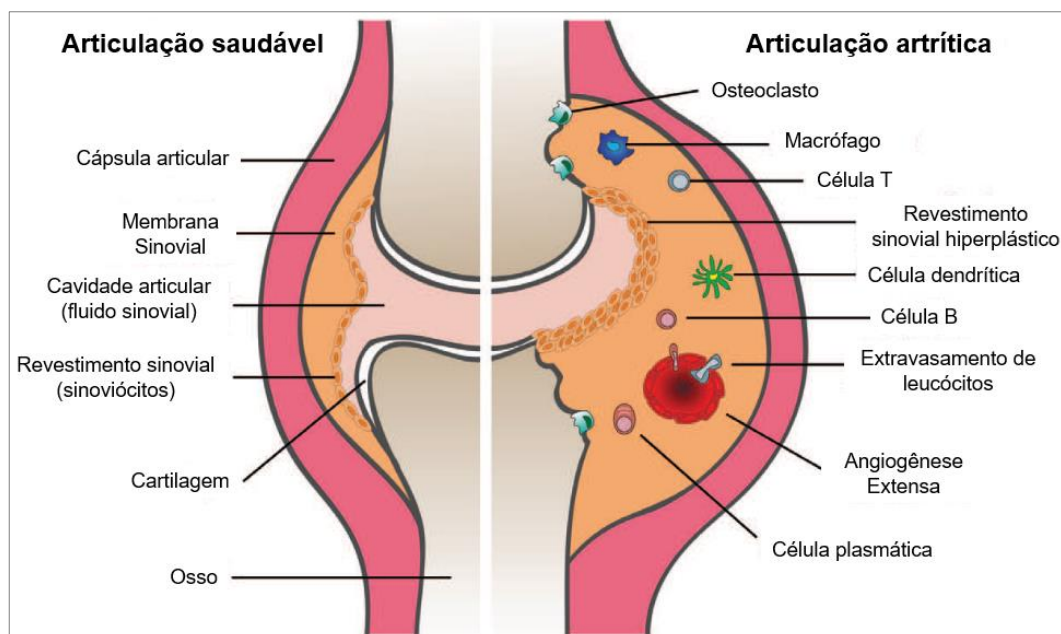
4.3.1. Fisiopatologia

Conforme abordado anteriormente, a AR é uma doença autoimune crônica, inflamatória e sistêmica, caracterizada pela degradação das articulações sinoviais e erosão óssea, levando à dor excruciante e incapacidade de realizar movimentos cotidianos. A poliartrite simétrica, causada pela doença, desencadeia sinais clínicos que incluem: inchaço e vermelhidão nas articulações e artralgia (GUO et al., 2018). Além dos sintomas clínicos, a longo prazo a doença pode desencadear manifestações sistêmicas, como fadiga, cansaço intenso, rigidez matinal e perda ponderal (CABRAL et al., 2016).

Na comparação entre uma articulação saudável e uma articulação artrítica, podemos notar que a articulação saudável é composta por duas partes ósseas próximas, envoltas por uma camada de cartilagem, o espaço entre os ossos e a cartilagem é chamado de cavidade articular, delimitado pela membrana sinovial, contendo líquido sinovial. A membrana sinovial é uma membrana fina, composta por camadas de células, especificamente dois tipos de sinoviócitos – o tipo A ou células sinoviais similares a macrófagos e tipo B ou sinoviócitos similares a fibroblastos (figura 1) (CASTRO-SÁNCHEZ; RODA-NAVARRO, 2017).

Já na articulação artrítica, a composição do filtrado sinovial exibe a presença de células da imunidade inata e adaptativa, como macrófagos, linfócitos T, linfócitos B e extravasamento de leucócitos, indicando a ativação do processo inflamatório na região. Além de uma situação favorável para os sinoviócitos similares a fibroblastos atingirem um fenótipo invasivo e inflamatório, aumentando o catabolismo de condrócitos e osteoclastogênese sinovial, gerando hiperplasia do revestimento sinovial, causando a destruição da cartilagem (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

Figura 1. Comparativo ilustrado de uma articulação saudável e uma articulação artrítica, com suas respectivas células e diferenças. É notada a inflamação através da presença de células T, macrófagos, células dendríticas, células B, extravasamento de leucócitos, que não constam na articulação saudável.



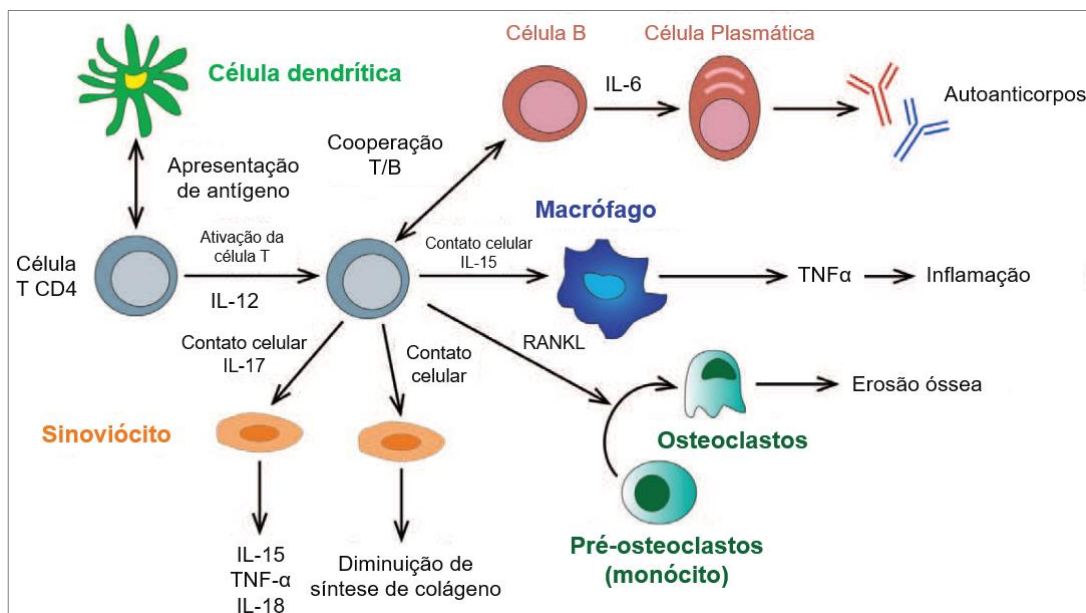
Adaptado de CASTRO-SÁNCHEZ; RODA-NAVARRO (2017).

A erosão óssea, por sua vez, é gerada pela infiltração de leucócitos e secreção de citocinas pró-inflamatórias, favorecendo a maturação de pré-osteoclastos em osteoclastos, causando a erosão óssea. As citocinas presentes, juntamente com os fatores de crescimento, num ambiente ausente de oxigênio devido a hiperplasia sinovial, geram angiogênese, resultando em um processo inflamatório cíclico, promovendo a contínua infiltração leucocitária e inflamação crônica (CASTRO-SÁNCHEZ; RODA-NAVARRO, 2017).

Há poucas evidências sobre a cascata de sinalização que causa a AR e seus sintomas, mas sabe-se que está associada ao gene complexo MHC II (complexo de histocompatibilidade II) e um conjunto de fatores que desencadeia a resposta imunológica exacerbada, formada pela exposição de um antígeno artritogênico a um indivíduo suscetível, ativando as células T CD4+ e outros linfócitos, como T e B, liberando mediadores inflamatórios e citocinas, gerando anormalidades na sinalização intracelular e, conseqüentemente, a inflamação crônica da doença (CROIA et al., 2019).

No infiltrado inflamatório, além de outras células do sistema imune, é encontrada grande quantidade de células T CD4+, que, conforme mencionado, é uma das evidências fisiopatológicas da doença. Supõe-se que a inflamação seja iniciada pelas células dendríticas e mediada, principalmente, pelas citocinas TNF- α e IL-1 β , produzidas por macrófagos e células de revestimento sinovial, que são ativadas na articulação pelas células T (Figura 2). As citocinas estimulam a proliferação e produção de mediadores inflamatórios e metaloproteinases através das células sinoviais que auxiliam na destruição da cartilagem e além desse processo, as células T ativadas e os fibroblastos sinoviais produzem RANKL (*Receptor Ativador do Fator Nuclear $\kappa\beta$*), da família do TNF, ativando os osteoclastos e promovendo a erosão óssea, resultando em um dano articular gradativo (CASTRO-SÁNCHEZ; RODA-NAVARRO, 2017).

Figura 2. Cascata de sinalização celular da inflamação que ocorre na artrite reumatoide.



Adaptado de CASTRO-SÁNCHEZ; RODA-NAVARRO (2017).

Como está evidenciado no esquema da figura 2, as células dendríticas, que são células apresentadoras de antígeno (APC), são responsáveis por iniciar a resposta imune adaptativa, apresentando o peptídeo antigênico para as células T no complexo MHC II. São necessários 2 sinais para ativar as células T. No primeiro sinal, o infiltrado de células T CD4 interage com as células dendríticas sinoviais, por meio da ligação do receptor de antígeno do linfócito T (TCR) com o complexo MHCII+peptídeo das APCs. A completa ativação dos linfócitos T só ocorre quando há a interação entre a molécula CD28 na célula T, e seus ligantes CD80 e CD86 expressos pelas APCs. A seguir, os linfócitos T CD4 ativados passam a expressar maiores níveis da molécula inibitória T-linfócito-associada citotóxico 4 (CTLA-4) que se liga às moléculas coestimulatórias CD80 e CD86 com maior afinidade que CD28. Em constantes contatos com as APCs, as moléculas CTLA-4 competem com as moléculas CD28 pela CD80/CD86, e quando se ligam, inibem a ativação das células T (CASTRO-SÁNCHEZ; RODA-NAVARRO, 2017) (GIBOFSKY, 2014). Esse mecanismo de inibição é importante e foi provado ser eficaz através do medicamento abatacepte, cujo detalhes de mecanismo de ação, administração e efeitos colaterais serão abordados mais adiante nessa monografia.

Outra evidência de uma articulação inflamada está representada na figura 1 – articulação artrítica, pela infiltração de macrófagos que interagem com as células sinoviais, produzindo TNF- α . A IL-15 produzida pelos linfócitos TCD4 nessa região sinovial estimula a produção de TNF- α pelos macrófagos. Assim, é possível concluir que a TNF- α possui grande importância na progressão da doença, motivo pelo qual existe uma classe medicamentosa com inibidores dessa citocina (CASTRO-SÁNCHEZ; RODA-NAVARRO, 2017).

Além de TNF- α , outra citocina relacionada com a inflamação do tecido sinovial é a IL-17. Na presença de IL-1 β , IL-6 e IL-23, encontradas em pacientes com AR, ocorre a diferenciação de células Th17 que produzem IL-17, cujos níveis estão diretamente relacionados com a atividade da doença (tabela 1). No líquido sinovial, a IL-17 estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias através das células reumatoides sinoviais, ativando a osteoclastogênese, prejudicando a restauração da cartilagem. A regulação da expressão de Th17 é feita pelos linfócitos T_{reg}, gerando um

efeito anti-inflamatório quando entra em ação e na AR, o equilíbrio entre T_{reg} e $Th17$ é perdido (CASTRO-SÁNCHEZ; RODA-NAVARRO, 2017).

Entre os outros sintomas da doença, está a erosão óssea, que é causada pelo aumento da atividade de osteoclastos na articulação (figura 2). A cascata de ativação dessa célula está demonstrada na figura 3, onde podemos observar que as células T CD4 e as células T periféricas ativam os RANKL, expresso nas células T, B e fibroblastos, que induzem a diferenciação de monócitos a osteoclastos, que são responsáveis pela reabsorção e remodelação óssea, causando um desequilíbrio e, conseqüentemente, erosão óssea (CASTRO-SÁNCHEZ; RODA-NAVARRO, 2017) (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

Em resumo, existe um conjunto de cascatas de sinalização e ativação que provocam a inflamação na AR, tendo a ativação de células T CD4 como elemento principal. Essa ativação começa com a interação entre os receptores de células T com o complexo antígeno-MHC-II apresentado pelas células dendríticas, desencadeando a sinalização intracelular, da qual a fosforilação dispõe um papel fundamental. As quinases LcK e ZAP70 são ativadas e ativam outros fatores como sinais extracelulares regulados pelas quinases, induzindo expressão gênica e proliferação celular. Em organismos saudáveis, essa sinalização é regulada por proteínas como fosfatases. Em patologias autoimunes mediadas por células T, como é o caso da patologia em questão, a sinalização intracelular é desregulada, gerando alterações (CASTRO-SÁNCHEZ; RODA-NAVARRO, 2017).

Tabela 1. Função patogênica das citocinas excretadas pelas células T CD4 na articulação artrítica da AR.

Citocina	Função patogênica
TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> - Ativa leucócitos, fibroblastos sinoviais, células endoteliais e osteoclastos - Induz produção de citocinas inflamatórias - Aumenta a expressão de metaloproteinases - Suprime células T_{reg}
IFN- γ	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta apresentação de antígeno - Ativa macrófagos - Aumenta secreção de citocinas inflamatórias
IL-1	<ul style="list-style-type: none"> - Ativa leucócitos, fibroblastos sinoviais, células endoteliais e osteoclastos - Induz produção de proteinases de matriz
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> - Ativa leucócitos e osteoclastos

	- Estimula produção de autoanticorpos
IL-17	- Induz produção de citocinas inflamatórias - Ativa células imunes inatas - Aumenta osteoclastogênese - Estimula o recrutamento de neutrófilos
IL-21	- Ativa Th17 e células B

Adaptado de CASTRO-SÁNCHEZ; RODA-NAVARRO (2017).

4.3.2. Diagnóstico

Até hoje, não existe um critério diagnóstico da AR, que é, enfim, determinado através do conjunto de exames clínicos e laboratoriais, que são complementares, ou seja, nenhum exame sozinho, tanto laboratorial quanto clínico, basta para concluir o diagnóstico (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

É necessário entender a doença e sua progressão autoimune inflamatória para diagnosticar precocemente a fim de evitar sintomas clínicos irreversíveis. Os critérios clínicos de avaliação da AR são, atualmente, imprecisos e dependem das manifestações clínicas sintomáticas juntamente com exames laboratoriais e radiográficos. A avaliação inicial do paciente inicia-se com a avaliação de manifestações clínicas articulares e extra articulares. Devido a doença ser sistêmica, é possível que existam sintomas como aterosclerose, esplenomegalia, ceratoconjuntivite, doenças pulmonares como nódulos, efusões, doença pulmonar intersticial, anemia, trombocitose, neuropatia periférica, diminuição da densidade óssea, entre outros, acompanhando ou não o início das manifestações articulares (LITTLEJOHN; MONRAD, 2018).

As manifestações articulares, por sua vez, possuem diferentes formas de medição que categorizam e auxiliam o diagnóstico da doença. O ACR junto com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) publicaram, em 2010, uma diretriz atualizada com os critérios para diagnosticar e classificar a AR mesmo em suas manifestações mais precoces (tabela 2) (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

Tabela 2. Critérios para diagnóstico e classificação da artrite reumatoide de acordo com o ACR e EULAR, publicado em 2010.

Critérios para diagnóstico da artrite reumatoide pelo ACR e EULAR em 2010	
Critérios	Pontuação

Envolvimento articular: edema ou sensibilidade ao toque, podendo ser confirmado por exames de imagem. Com exclusão de: interfalangianas distais, primeira carpometacarpiana e primeira tarsometatarsiana		
A	- 1 articulação grande (cotovelos, ombros, joelhos, coxofemorais e tornozelos)	0
	- 2 a 10 articulações grandes (cotovelos, ombros, joelhos coxofemorais e tornozelos)	1
	- 1 a 3 articulações pequenas (com ou sem alterações em articulações grandes). Definidas por: metacarpofalangianas, interfalangianas proximais, segunda a quinta metatarsofalangianas, interfalangianas do hálux e punhos	2
	- 4 a 10 articulações pequenas (com ou sem alterações em articulações grandes). Definidas por: metacarpofalangianas, interfalangianas proximais, segunda a quinta metatarsofalangianas, interfalangianas do hálux e punhos	3
	- acima de 10 articulações (com pelo menos uma articulação pequena inclusa)	5
Sorologia: é necessário o resultado de pelo menos um teste		
B	- FR negativo ou antiptéideo cíclico citrulinado negativo (com valores inferiores ou iguais ao limite fornecido pelo laboratório)	0
	- FR positivo fraco ou antiptéideo cíclico citrulinado positivo fraco (valores considerados positivos fracos são até três vezes o limite positivo fornecido pelo laboratório)	2
	- FR forte positivo ou antiptéideo cíclico citrulinado forte positivo (valores considerados forte positivos são até três vezes acima do limite positivo fornecido pelo laboratório)	3
Reagentes de fase aguda: é necessário o resultado de pelo menos um teste		
C	- Proteína C reativa (PCR) e Velocidade de hemossedimentação (VHS) normais	0
	- Proteína C reativa (PCR) e Velocidade de hemossedimentação (VHS) alterados	1
Duração dos sintomas autorreferidos pelo paciente		
D	- menor que 6 semanas	0
	- maior ou igual a 6 semanas	1

Adaptado de Goeldner et al. (2011).

Conforme apresentado na tabela 2, os exames sorológicos são essenciais para o diagnóstico da AR e envolve medição do Fator Reumatoide (FR), definido por um grupo de autoanticorpos com a capacidade de reagir com certos epítomos da porção fragmento cristalizável da IgG, que possui papel ativo na patologia da doença. Quando positivo em baixas concentrações, é indicativo para a AR, porém, não descarta a possibilidade de ser outra doença autoimune. (GOELDNER et al., 2011) (WASSERMAN, 2011)

Outro exame citado é o anticorpo anti-CCP, que são definidos como anticorpos produzidos na membrana sinovial e líquido sinovial inflamados em pacientes com a doença. Quando positivo e acima do valor de referência informado pelo laboratório, pode-se considerar um indicativo para o diagnóstico de AR. Muitos estudos demonstraram o aparecimento desses autoanticorpos em pacientes com AR anos antes do aparecimento dos sintomas clínicos, mesmo em casos de FR negativo, ressaltando a importância desse exame no diagnóstico precoce da doença. (GOELDNER et al., 2011)

Portanto, é realizada a avaliação clínica, juntamente com os resultados dos exames sorológicos, somando os critérios (A a D) avaliados. Se a soma for igual ou superior a seis, é considerada artrite reumatoide definida. Entretanto, caso seja inferior a seis, não é indicativo de não portar a doença, sendo aconselhado refazer o teste dos critérios e o acompanhamento do paciente (GOELDNER et al., 2011).

Além da avaliação descrita, é realizado exames de imagens como ultrassonografia e ressonância magnética, com o intuito de avaliar as lesões mais características da doença, como espaço articular e erosões, sendo utilizados para complementar o diagnóstico da AR. Quando positivo, os exames em questão aumentam a probabilidade de diagnóstico em 100% e sua negativa não afasta a possibilidade da doença (MOTA et al., 2013).

Ademais aos critérios determinados em 2010 pelo ACR e EULAR, são realizadas outras medidas para complementar a medição da atividade da doença, como: Escore da Atividade da Doença (DAS28), velocidade de hemossedimentação (VHS), Proteína C Reativa (PCR), Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), Índice Simplificado da Atividade da Doença (SDAI) e Índice Clínico da Atividade da Doença (CDAI) (MEDEIROS et al., 2015).

O DAS28 leva em consideração a quantidade (em números) de articulações dolorosas e com edemas, utilizando 28 articulações para contagem e pode ser realizado através do marcador inflamatório PCR ou VHS. Por ser um critério relativamente simples para medir a atividade da doença, o DAS28 é utilizado com bastante frequência na prática clínica. Porém, para realizar o cálculo do DAS28, é necessária uma fórmula complexa, incluindo tecnologias para resolução dela. Por isso, foram propostos diferentes e mais simples critérios de avaliação, como o SDAI,

que trata-se de uma soma simples do número de juntas dolorosas (ainda considerando 28 articulações), do número de juntas edemaciadas (28 articulações), avaliação da atividade da doença realizada pelo paciente através de uma escala visual analógica, da avaliação da atividade da doença realizada pelo médico e da concentração da PCR. Ainda, o cálculo do CDAI consegue ser mais simples, pois não considera a medida do PCR (MEDEIROS et al., 2015).

Complementar aos demais critérios mencionados na medição da progressão da AR, o critério ACR é utilizado, principalmente, nos desfechos de ensaios clínicos, avaliando a melhora em relação à contagem de articulações dolorosas e com edemas, e a melhora, de pelo menos, 3 parâmetros: avaliação global da doença pelo paciente, avaliação global da doença pelo médico, avaliação da dor por meio de escala, avaliação física por meio de questionário sobre a incapacidade funcional e melhora em uma das duas provas inflamatórias de fase aguda (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa). Os critérios são classificados numericamente: ACR 20 indica melhora em 20% na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, e de 20% de melhoria em, pelo menos, três dos cinco parâmetros acima. ACR 50 e ACR 70 seguem o mesmo racional de porcentagem (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

Devido à complexidade diagnóstica e mensurável da atividade da AR discutida acima, conclui-se que há desafios no correto diagnóstico e, conseqüentemente, no tratamento da doença. A falta do diagnóstico correto e o não-tratamento, eleva o risco de uma inflamação constante e irreversível, resultando em uma comorbidade maior do paciente e danos físicos permanentes, implicando em altos custos para o portador da doença e para a sociedade (MOTA et al., 2013).

4.4. Tratamento

4.4.1. Estratégia terapêutica

Os tratamentos convencionais disponíveis para um paciente recém diagnosticado com AR consistem em medicamentosos e não medicamentosos, com o objetivo de interromper a atividade da doença e seus sintomas, melhorando a qualidade de vida.

Por se tratar de uma doença inflamatória, crônica e autoimune, são utilizados diferentes medicamentos em combinação, como MMCDs e anti-inflamatórios (esteroidais e não-esteroidais), seguindo a estratégia terapêutica (figura 3), que consiste em etapas e fases de tratamento, de acordo com a atividade da doença do paciente (Brasil, 2017).

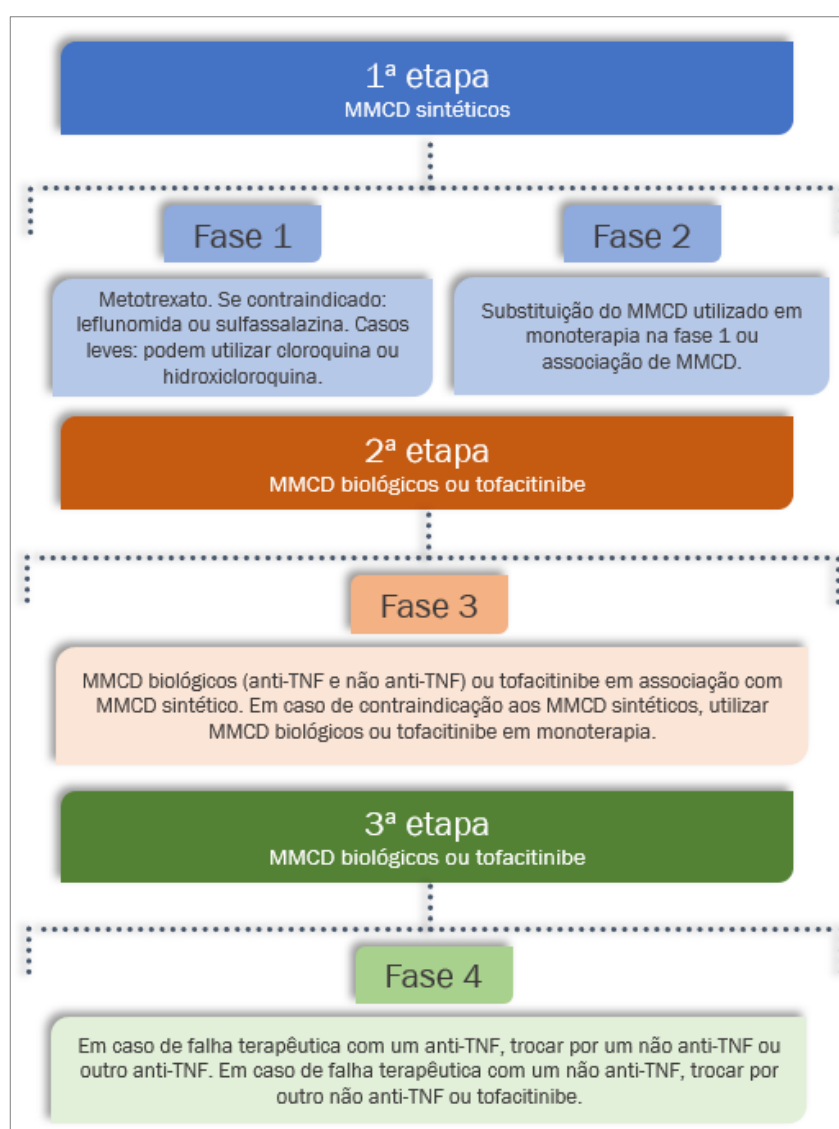
A estratégia terapêutica foi apresentada na atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Reumatoide em 2017, abrangendo os novos medicamentos disponíveis e consiste em 3 etapas e 4 fases, que devem ser seguidas após avaliações clínicas e diagnósticas do paciente e da atividade da doença. A estratégia se inicia na primeira etapa, que consiste na administração de MMCD sintéticos, entre eles, metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, cloroquina e hidroxicloroquina. Na fase 1 dessa etapa é recomendado, como primeira opção, a utilização do metotrexato e, em caso de contraindicações, utilizar leflunomida ou sulfassalazina. Em casos de pacientes com AR leve, pode ser utilizado cloroquina ou hidroxicloroquina (antimaláricos) como primeira opção (Brasil, 2017).

Com uma monitorização frequente, o paciente é avaliado novamente após três meses de início da medicação da fase 1. Se houver a persistência moderada ou alta da atividade da doença, é indicado prosseguir para a fase 2 da primeira etapa, definida pela substituição do MMCD utilizado e associação com outro MMCD sintético. Diversas associações podem ser realizadas e é recomendado a utilização de, ao menos, dois esquemas terapêuticos no período de seis meses. Se, após esse intervalo de tempo, ocorrer a falha terapêutica evidenciada pela avaliação diagnóstica, resultando em uma persistência da moderada ou alta atividade da doença, é recomendado iniciar a segunda etapa da estratégia, que abrange os MMCD biológicos ou a molécula tofacitinibe (Brasil, 2017).

A segunda etapa do tratamento (fase 3) permite a utilização de MMCD biológicos, caracterizados por anti-TNF e não anti-TNF, além da molécula tofacitinibe (inibidor de JAK 1 e 3), mantendo a associação com MMCD sintéticos. Em caso de contraindicação dos MMCD sintéticos, é sugerida a utilização dos MMCD biológicos ou tofacitinibe em monoterapia. Os medicamentos anti-TNF utilizados podem ser: certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etarnecepte e adalimumabe, e os não anti-TNF podem ser: abatacepte, tocilizumabe e rituximabe (Brasil, 2017).

Se, no período de no mínimo seis meses de utilização dos medicamentos associados na fase 3, ou no mínimo três meses se for utilizado certolizumabe pegol, ainda houver falha terapêutica ou algum sinal de toxicidade aos medicamentos administrados, deve-se iniciar a fase 4 da terceira etapa da estratégia terapêutica, que compreende a substituição do MMCD biológico utilizado na fase 3 por outro MMCD biológico ou tofacitinibe. Do modo que, se foi utilizado um medicamento anti-TNF, substituir por um não anti-TNF ou outro anti-TNF, e se foi utilizado um medicamento não anti-TNF, substituir por outro não anti-TNF ou tofacitinibe (Brasil, 2017).

Figura 3. Etapas e fases da estratégia terapêutica medicamentosa da artrite reumatoide.



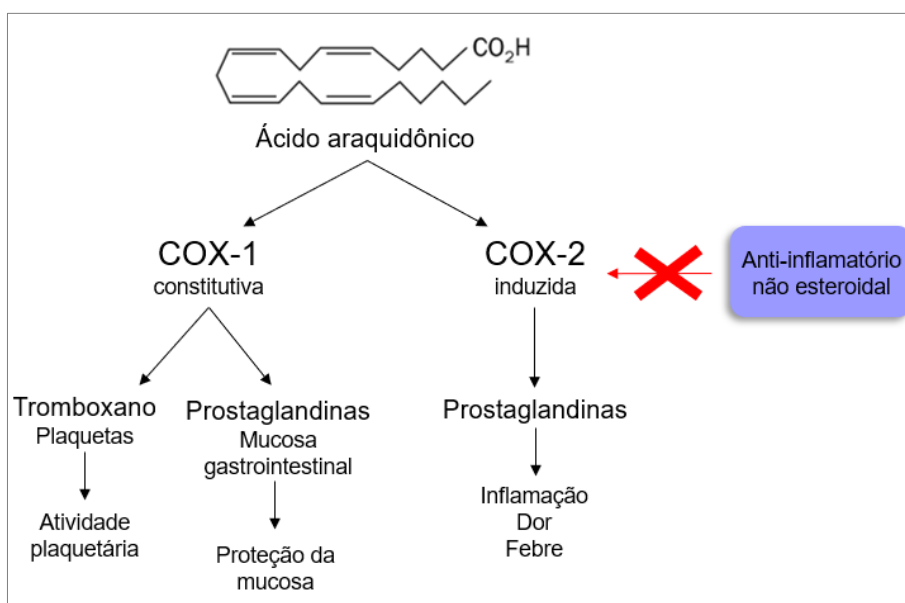
Adaptado de (Brasil, 2017).

4.4.2. Medicamentos não-biológicos

Como foi exposto, a estratégia terapêutica é composta por medicamentos não-biológicos, utilizados no começo do tratamento e em combinação, e medicamentos biológicos, administrados conforme a progressão da doença.

Independente da etapa ou fase do tratamento e com o objetivo de controlar os sintomas, são utilizados AINEs cujo mecanismo de ação é inibição das isoformas da enzima ciclo-oxigenase 1 e 2, conhecidas por COX-1 e COX-2. Enquanto a COX-1 está, principalmente, presente nos tecidos gastrointestinais e é fundamental para a estabilidade da homeostasia desses tecidos, a COX-2 é ativada na cascata de inflamação por diferentes estímulos, e é responsável pela catálise do processo de produção das prostaglandinas (a partir do ácido araquidônico), os quais contribuem para o desenvolvimento de edema, dor, febre e hiperalgesia (figura 4). Quando essas enzimas são inibidas, a produção das prostaglandinas é interrompida, diminuindo os sintomas da inflamação, mas também gerando diversos efeitos colaterais indesejáveis, essencialmente no aparelho renal e no sistema gastrointestinal (SILVA et al., 2019).

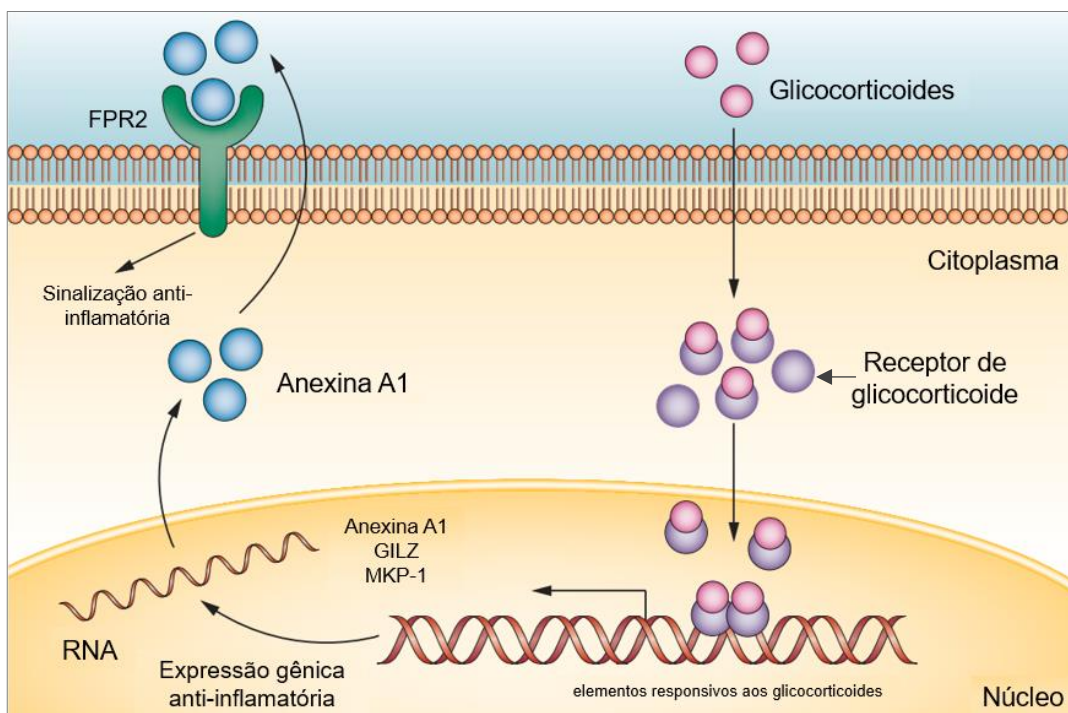
Figura 4. Cascata de ativação de Prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, catalisada pelas enzimas COX-1 e COX-2. Apesar de formatos semelhantes, possuem diferentes localidades e atividades e ativam diferentes processos metabólicos.



Adaptado de SHIM; KIM (2016).

Os anti-inflamatórios esteroidais (glicocorticoides) também são utilizados para controle dos sintomas e inflamação, cujo mecanismo de ação é definido pela interação do glicocorticoide com os receptores de glicocorticoides (GR) localizados no citoplasma. Os glicocorticoides conectados aos receptores atravessam a membrana plasmática e chegam ao núcleo, onde regulam a expressão gênica, tanto através da interação com os fatores de transcrição ligados ao DNA, promovendo o recrutamento de transativadores ou transrepressores de expressão gênica, ou pela interação direta com as sequências de DNA, chamadas de elementos responsivos aos glicocorticoides e agindo como fatores de transcrição. Acredita-se que as atividades de transrepressão dos GR sejam as principais responsáveis pelo efeito anti-inflamatório dos glicocorticóides, devido sua intervenção na inibição do recrutamento de células inflamatórias e contenção da produção de citocinas pró-inflamatórias e enzimas inflamatórias. Seu mecanismo consiste na interação de monômeros de moléculas de glicocorticoides e receptores de glicocorticoides com fatores de transcrição (proteína ativadora 1 (AP-1) e fator nuclear kb (NF-kB)), promovendo efeito inibitório da síntese de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IL-2, TNF- α e prostaglandinas, gerando um efeito anti-inflamatório e imunossupressor (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008) (YANG; MORAND; LEECH, 2013). No entanto, a transativação por GR também está associada a efeitos adversos do uso de glicocorticoides e está envolvida na expressão de mediadores anti-inflamatórios, como a fosfatase-1 de dupla especificidade, conhecida também como MKP-1, proteína induzida por glicocorticóide que possui zipper de leucina (GILZ) e anexina A1 (figura 5) (YANG; MORAND; LEECH, 2013).

Figura 5. Expressão de mediadores anti-inflamatórios como a fosfatase-1 de dupla especificidade (MKP-1), proteína induzida por glicocorticóide que possui zipper de leucina (GILZ) e anexina A1, na cascata de ativação promovida pelo glicocorticoide. Abreviação: FPR2, receptor 2 para peptídeos formilados.



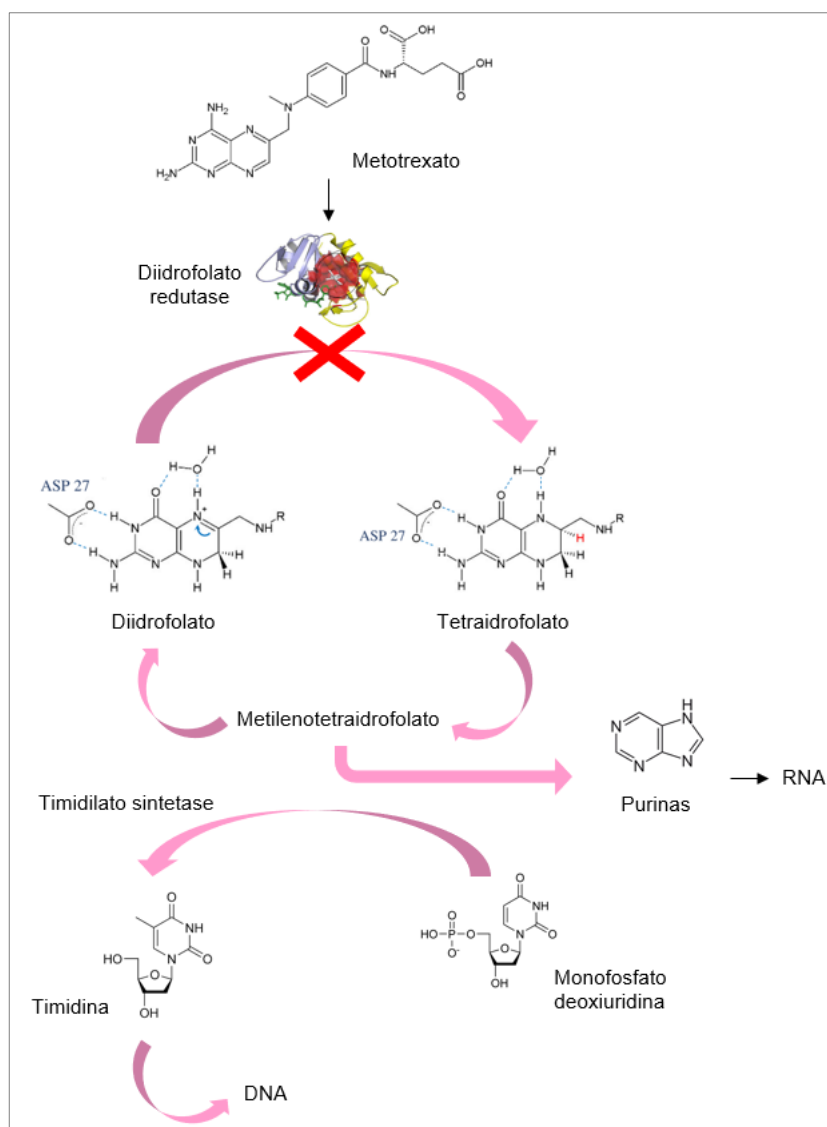
Adaptado de YANG; MORAND; LEECH (2013).

Juntamente com os medicamentos utilizados no combate dos sintomas da doença, inicia-se a primeira etapa de tratamento, definida pela combinação de fármacos MMCD e anti-inflamatórios. Os MMCD podem ser medicamentos sintéticos ou biológicos, que possuem a capacidade de diminuir a atividade da AR. Entre os medicamentos sintéticos, o metotrexato é um dos mais utilizados, pois apresenta eficácia e segurança semelhante à leflunomida e acima de outros MMCD. Na primeira etapa e na fase um, o metotrexato é o medicamento de primeira escolha (Brasil, 2017).

O metotrexato é classificado como antimetabólito, análogo ao ácido fólico, podendo ser administrado via oral, intravenosa ou intramuscular, utilizado principalmente no tratamento de neoplasias, quando administrado em altas doses. Nesse caso, seu mecanismo de ação é bem conhecido, caracterizado pela inibição intracelular reversível de diidrofolato redutase (figura 6), que, através de uma cascata enzimática, inibe a formação do ácido fólico, fundamental para a síntese e reparo do DNA e replicação celular. Em baixas doses, é utilizado no tratamento de doenças autoimunes, como AR e psoríase, porém, seu mecanismo de ação não é muito bem elucidado. Suspeita-se de que o fármaco interfira no metabolismo de metionina-homocisteína, inibindo a enzima metilenotetrahidrofolato redutase, responsável pela conversão de homocisteína em metionina, causando um acúmulo de homocisteína e

uma falta de metionina, resultando na inibição da síntese de poliaminas, essenciais para realização de funções celulares e reações imuno-mediadas (FERNANDA BARBISAN, 2014).

Figura 6. Mecanismo de ação antimetabólito do medicamento metotrexato. O metotrexato inibe irreversivelmente a enzima diidrofolato redutase, inibindo a replicação celular através da inibição de metilenotetraidrofolato e timidilato sintetase, responsável pela síntese de purinas e timidina e, respectivamente, RNA e DNA.

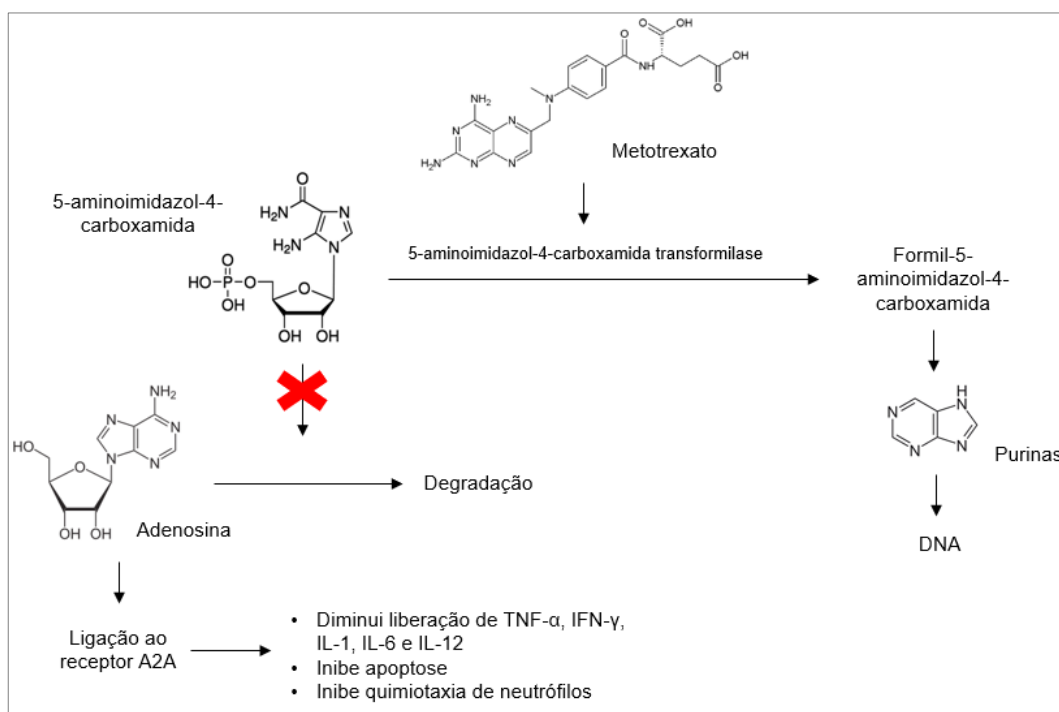


Adaptado de SKUBISZ; TONG; (2012) e MATOS; (2014).

Ademais, outros mecanismo de ação estão relacionados à atividade anti-inflamatória do metotrexato, como inibição da enzima 5-aminoimidazol-4-carboxamida, aumentando adenosina monofostato cíclico (AMPc), levando à diminuição da quantidade de leucócitos e, conseqüentemente, de citocinas

inflamatórias, principalmente TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 e IL-12, além de macrófagos e células T (figura 7). Por fim, a indução de apoptose pelo aumento de espécies reativas de oxigênio também está relacionada ao efeito anti-inflamatório e imunodepressor do medicamento (FERNANDA BARBISAN, 2014) (SOUTO, 2010).

Figura 7. Mecanismo de ação antiinflamatório do medicamento Metotrexato. O acúmulo de adenosina causa um aumento da ligação ao receptor A2A, diminuindo a liberação de citocinas como TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 e IL-12, inibindo a apoptose e a quimiotaxia de neutrófilos.



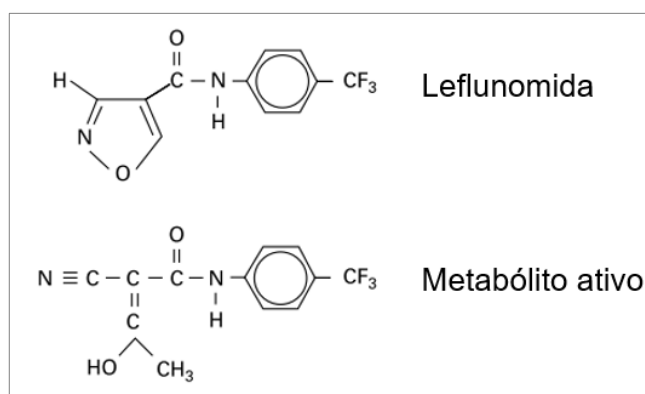
Adaptado de SOUTO; (2010).

Embora seja intensamente utilizado, seja para doenças oncológicas ou autoimunes, o metotrexato possui alta toxicidade, causando extensos efeitos adversos graves, desde conjuntivite até hepatotoxicidade aguda e crônica e nefrotoxicidade (FERNANDA BARBISAN, 2014).

Em caso de impossibilidade de uso do metotrexato devido à contraindicações ou intolerâncias, outros antimetabólitos estão disponíveis, como a leflunomida e a sulfassalazina (Brasil, 2017). O mecanismo de ação da leflunomida consiste em inibição da síntese de pirimidinas (PASSOS, 2016), regulação de proliferação de linfócitos e inibição da atividade de tirosina quinase. A leflunomida é um pró-fármaco, que é convertido no metabólito ativo 2-ciano-3-hidroxi-N-(4-trifluorometilfenil) butenamida (figura 8), que provou propriedades farmacológicas importantes como:

eficácia em doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico, miastenia gravis, mediador de células T em esclerose múltipla e, mais relevante, artrites. Sua farmacodinâmica está associada a imunoregulação de proliferação de células T e interferência no ciclo celular através da fase G₀ e G₁, respectivamente inibindo tirosina quinase nessa fase do ciclo celular e inibindo a síntese de pirimidina associada à fase G₁. (BREEDVELD; DAYER, 2000).

Figura 8. Estrutura química de leflunomida e seu metabólito ativo.



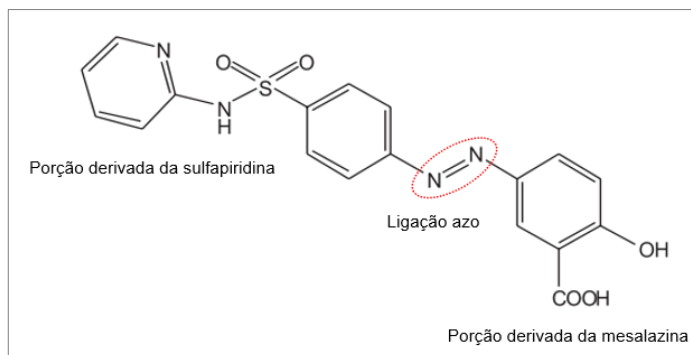
Adaptado de BREEDVELD; DAYER (2000).

Em outros estudos, foi comprovada a eficácia da leflunomida na supressão da fosforilação de tirosina em células murinas CTLL-4 estimuladas por IL-2 e inibição da fosforilação de JAK1 e JAK3, ambas tirosinas quinases, necessárias na sinalização de IL-2. Por fim, há evidências que sugerem que a leflunomida seja um potente inibidor da ativação de NF-κB, determinante para o funcionamento das células do sistema imune (BREEDVELD; DAYER, 2000).

Já a sulfassalazina é um medicamento amplamente utilizado no tratamento da AR e colite ulcerativa. A estrutura molecular da sulfassalazina consiste na combinação de sulfapiridina com mesalazina, através de uma ligação azo (figura 9). Ainda não está bem estabelecida a farmacodinâmica, mas sabe-se que o mecanismo de ação antimicrobiano está relacionado com a porção sulfa da molécula e a propriedade antiinflamatória, ao salicilato. A ação imunomodulatória da sulfassalazina resume-se à inibição da liberação de citocinas como IL-2, IL-1, IL-6, IL-12, TNF-α, diminuição da produção de leucotrienos, inibição da transcrição de NF-κB, diminuição de expressão de moléculas de adesão, inibição de migração de neutrófilos, inibição da síntese de prostaglandina E₂, apoptose de neutrófilos, inibição da liberação extracelular de

fosfolipase A2, supressão de células B e, por fim, inibe a produção de imunoglobulinas (MUSHTAQ; SARKAR, 2020).

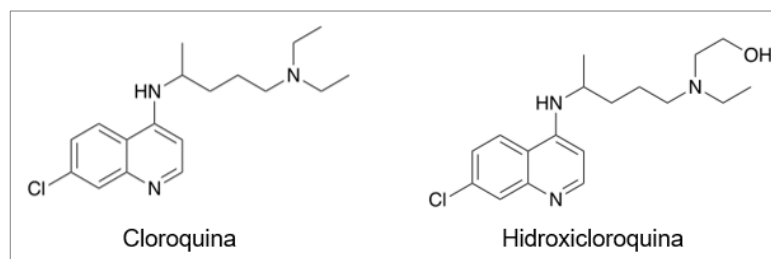
Figura 9. Estrutura química da sulfassalazina. Em destaque, a ligação azo que conecta as duas porções da molécula



Adaptado de COSTA et al. (2012)

Os outros MMCD sintéticos mencionados são cloroquina e hidroxicloroquina, medicamentos antimaláricos utilizados no tratamento da AR há mais de 50 anos (figura 10). Embora tenham um mecanismo bem estabelecido quando utilizado contra a malária, na AR ainda não está esclarecido. Suspeita-se que esses medicamentos interferem na produção de prostaglandinas, inibição das enzimas lisossomais, além de outros, como inibição da interação antígeno-anticorpo e inibição da formação de imunocomplexos, além da inibição da produção de IL-1, síntese de prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias. Estudos indicam que, devido à redução da apresentação de antígeno causada por esse fármaco, há a redução da expressão de TNF- α , IL-1, IL-6, nível de RNA mensageiro e células T helper (Th) (MORETTO; DA; PILOTO, 2014).

Figura 10. Estrutura química da cloroquina e hidroxicloroquina.

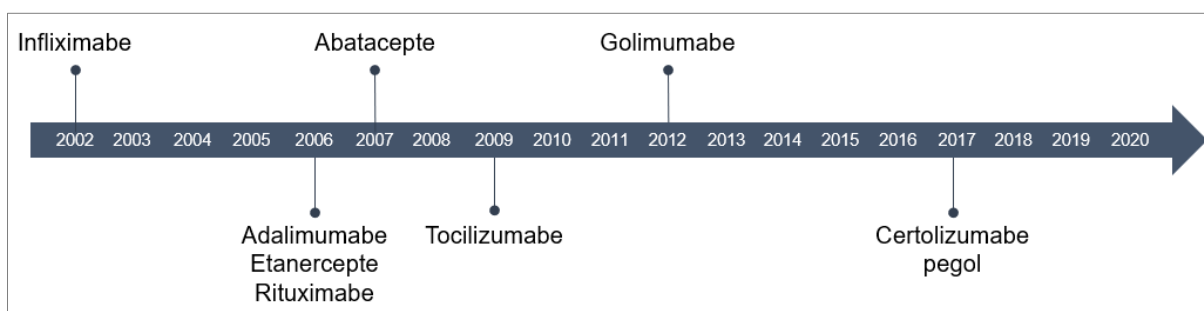


Adaptado de SCHREZENMEIER; DÖRNER; (2020).

4.4.3. Medicamentos biológicos

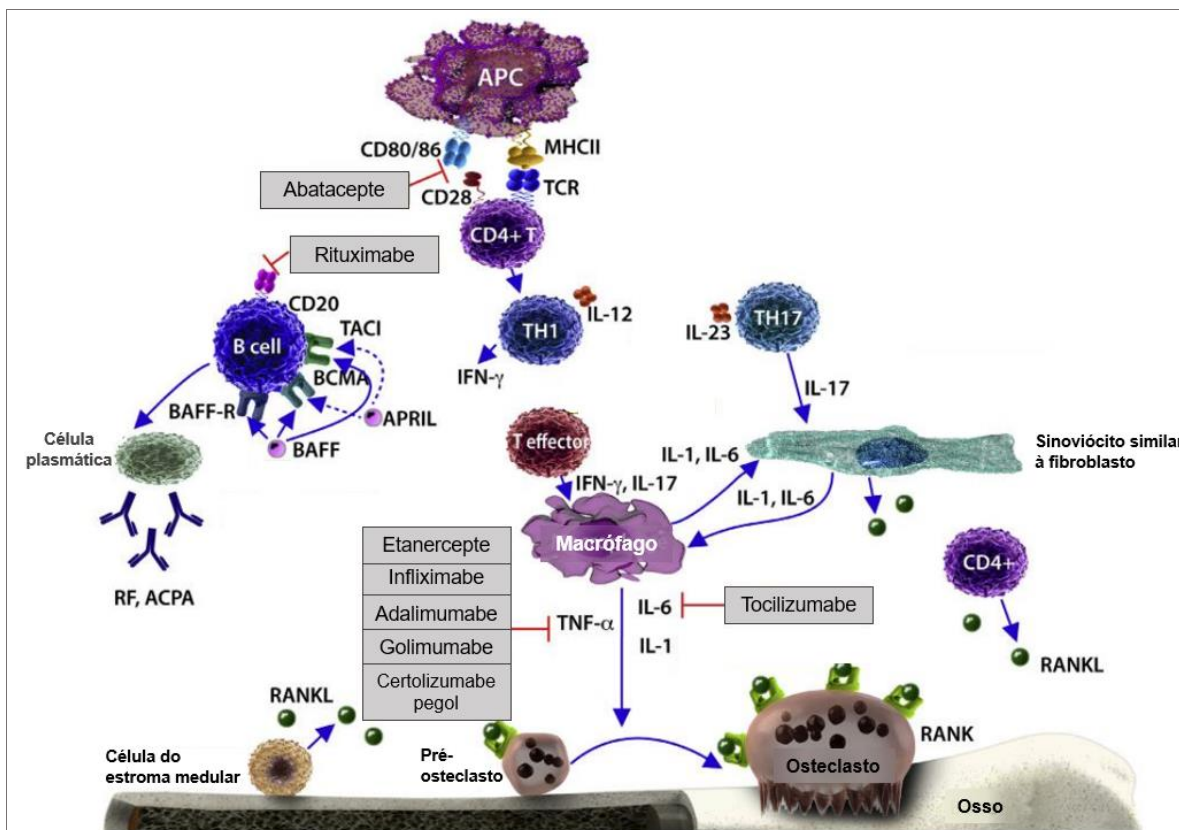
Os primeiros medicamentos biológicos aprovados para utilização no tratamento da AR são os anti-TNF, sendo o infliximabe o primeiro a garantir aprovação pelo órgão regulatório ANVISA, em 2002, seguido pelo etanercepte, adalimumabe, ambos anti-TNF, e rituximabe, depletor de células B CD20+, em 2006, abatacepte, inibidor de linfócitos T, em 2007, tocilizumabe, inibidor de IL-6, em 2009, golimumabe, anti-TNF, em 2012 e por fim, certolizumabe pegol, anti-TNF, em 2017 (figura 11) (COSTA et al., 2014)(BUENDGENS, 2017)(Cimzia: certolizumabe pegol. Langenargen: UCB, 2017. Bula de remédio).

Figura 11. Cronologia de aprovação regulatória dos medicamentos biológicos modificadores do curso da artrite reumatoide no Brasil.



Fonte: COSTA et al., (2014), BUENDGENS; (2017). ANVISA, Consulta de Medicamentos, [s.d.]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: 5 de ago. de 2020.

Figura 12. Mecanismo de ação celular dos medicamentos biológicos utilizados no tratamento da artrite reumatoide.



Adaptado de Brasil (2018).

Como evidenciado acima, nos últimos 20 anos, foram aprovados diversos medicamentos com diferentes mecanismos de ação (figura 12), mas com a mesma indicação de interrupção do avanço da AR (tabela 3). Na figura 12, é esclarecido o modo de ação na cascata inflamatória do organismo.

Tabela 3. Medicamentos biológicos modificadores do curso da artrite reumatoide, mecanismo de ação e ano de aprovação regulatória no Brasil.

Medicamento	Mecanismo de ação	Ano de aprovação no Brasil
Abatacepte	Inibe a ativação dos linfócitos T, ao inibir a sua via de coestimulação.	2007
Adalimumabe	Inibe o TNF- α , ao se ligar aos receptores de TNF- α na superfície celular.	2006
Certolizumabe pegol	Inibe o TNF- α , ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF- α .	2017

Etanercepte	Inibe o TNF- α , ao se ligar à forma solúvel do TNF- α e ao TNF- α ligado à superfície celular.	2006
Golimumabe	Inibe o TNF- α , ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF- α .	2012
Infliximabe	Inibe o TNF- α , ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF- α .	2002
Rituximabe	Provoca a destruição dos linfócitos B, ao se ligar aos marcadores CD20 na superfície dessas células.	2006
Tocilizumabe	Inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6 (IL-6).	2009

Adaptado de BUENDGENS; (2017).

Por serem os pioneiros aprovados, os anti-TNF são amplamente utilizados para o tratamento da doença, do qual os médicos prescritores possuem confiança e domínio de suas posologias, muitas vezes infusionais, e de seus efeitos colaterais, reforçando a utilização pelos pacientes. Embora dividam a mesma via de ação, são moléculas estruturalmente diferentes, se diferenciando também em posologias e efeitos colaterais, que serão abordados nas seções seguintes.

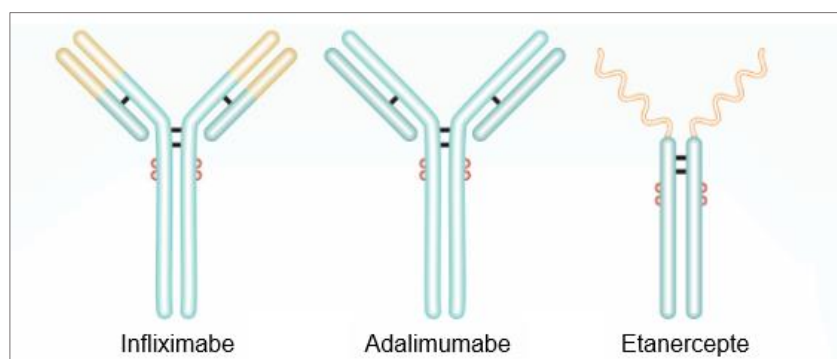
4.4.3.1. Medicamentos biológicos anti-TNF

O mecanismo de ação dos medicamentos anti-TNF é definido pela inibição da atividade de TNF- α , citocina pró-inflamatória. Existem duas formas de TNF: TNF transmembrana, expresso na superfície celular e o TNF solúvel, previamente clivado e liberado no organismo. Uma vez que há ligação entre o TNF- α e seus receptores, é iniciada a cascata de sinalização pró-inflamatória, resultando em apoptose celular e ativação e secreção de citocinas. O papel dos anti-TNF é se ligar e neutralizar o TNF- α , inibindo essa cascata inflamatória (KAPURIA; CHHABRA, 2017).

O primeiro medicamento biológico anti-TNF aprovado pela ANVISA foi infliximabe, em 2002 (tabela 3), um anticorpo monoclonal quimérico. Em 2006, foram aprovados adalimumabe, anticorpo monoclonal humano, e etanercepte, receptor de TNF que age como inibidor competitivo do TNF- α e β , medicamentos que possuem

estruturas diferentes, mas dividem o mesmo mecanismo de ação (figura 13) (KAYSER; SOUZA, 2007).

Figura 13. Estrutura de infliximabe, adalimumabe e etanercepte, medicamentos anti-TNF.



Adaptado de KAPURIA; CHHABRA; (2017).

A principal indicação de infliximabe, adalimumabe e etanercepte é o tratamento da AR ativa moderada a grave, em pacientes adultos, que não foram tratados previamente com metotrexato. Adalimumabe pode ser utilizado em monoterapia (sem associação com outro fármaco) ou em associação com MMCD. Já etanercepte, pode também ser utilizado em monoterapia, mas sua associação deve ser feita apenas com metotrexato. Por fim, é recomendado que infliximabe seja apenas administrado junto ao metotrexato, e não outros MMCD. (Brasil, 2012)

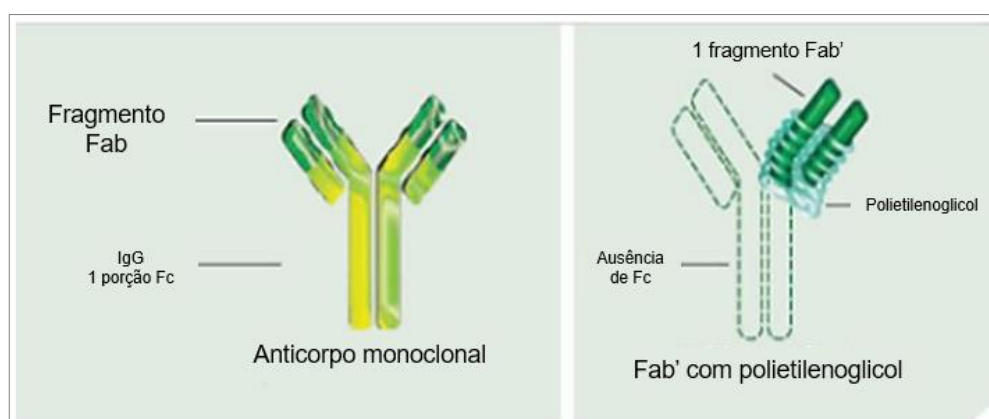
Recomenda-se iniciar o uso de infliximabe com uma dose de 3mg/kg/dose, via intravenosa, nas semanas 0, 2 e 6 e, após esse período, administrar a mesma dose a cada dois meses. Quanto à adalimumabe, inicia-se e mantém-se a dose de 40mg, via subcutânea, duas vezes ao mês e etanercepte, a recomendação é iniciar e manter a dose de 50mg, via subcutânea, quatro vezes ao mês (Brasil, 2017).

Os principais efeitos adversos dos anti-TNF são: reações no local da aplicação da injeção, dor de cabeça, tosse, náusea, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial, infecções fúngicas e bacterianas no trato respiratório superior (faringite, rinite, laringite, tuberculose, entre outros), podendo ser fatal (Brasil, 2017).

O certolizumabe pegol é um medicamento biológico composto por um anticorpo monoclonal anti-TNF humanizado, constituído de um fragmento Fab', esse possuindo afinidade ao TNF, conjugado com duas moléculas de polietilenoglicol (MARIA et al., 2012), com o objetivo de aumentar a meia-vida plasmática do medicamento, além de

diminuir a imunogenicidade, aumentar a solubilidade e estabilidade. A principal indicação é para pacientes com AR moderada a grave, que tiveram uma resposta prévia inadequada ao uso de MMCD não-biológicos e recomenda-se administrar certolizumabe pegol junto aos mesmos ou em monoterapia. O diferencial frente aos outros medicamentos anti-TNF é a ausência da região Fc, reduzindo a passagem do fármaco pela placenta e leite materno, o que possibilita a utilização em gestantes e lactantes (GOEL; STEPHENS, 2010).

Figura 12. Comparação da estrutura molecular de um anticorpo monoclonal e certolizumabe pegol, evidenciando a presença de polietilenoglicol e ausência da região Fc.



Adaptado de Brasil (2018).

O mecanismo de ação consiste em inibir seletivamente o $\text{TNF-}\alpha$, tanto na forma solúvel quanto associado à membrana celular, inibindo assim, a cascata inflamatória desencadeada pela citocina. A forma de administração desse fármaco é subcutânea, através de uma solução injetável contendo 200mg/mL de princípio ativo. A dose inicial, chamada de dose de indução, é de 400mg em pacientes adultos, seguida de dose de manutenção de 200mg a cada 15 dias ou 400mg a cada 30 dias, sendo recomendada a associação com metotrexato. As principais contraindicações do medicamento é hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, assim como presença de tuberculose ativa ou infecções severas e insuficiência cardíaca moderada a grave (Cimzia: certolizumabe pegol. Langenargen: UCB, 2017. Bula de remédio).

O medicamento anti-TNF mais recente aprovado pela ANVISA é o golimumabe, em 2012 (figura 11), considerado anti-TNF de segunda geração. Trata-se de um anticorpo monoclonal IgG1k humanizado, produzido através da tecnologia de DNA recombinante. Como os demais fármacos desse grupo, seu mecanismo de ação

consiste em neutralizar TNF- α , diminuindo a inflamação, degradação da cartilagem e erosão óssea. Foram realizados 5 estudos que comprovam a eficácia e segurança do medicamento, construindo dados robustos, especialmente sobre o uso prolongado, até da progressão radiográfica do paciente enquanto em tratamento. Por ser de segunda geração, ou seja, lançado após os primeiros anti-TNF, que reuniram familiaridade dos prescritores e pacientes ao longo dos anos, encontrou-se necessária a publicação dos estudos clínicos extensos (PELECHAS; VOULGARI; DROSOS, 2019).

A forma de administração de golimumabe é subcutânea, através de uma solução injetável contendo 50mg a cada quatro semanas (Brasil, 2017). Os principais efeitos adversos registrados na dose recomendada são: infecções no trato respiratório superior, nasofaringite, elevados níveis de aminotransferase e hipertensão. Na dose maior, de 100mg, os principais efeitos adversos são: tuberculose, infecções oportunistas, linfoma e desmielinização. Apesar de ter sido lançado após os anti-TNF de primeira geração, a utilização do golimumabe é atrativa devido sua baixa imunogenicidade (comparado com outros anti-TNF), baixa taxa de interrupção do tratamento e prático esquema de administração (uma dose em um intervalo de um mês) (PELECHAS; VOULGARI; DROSOS, 2019).

4.4.3.2. Medicamentos biológicos não anti-TNF

Inicialmente aprovado para tratamento de linfoma não Hodgkin, rituximabe foi aprovado pela ANVISA para o tratamento da AR apenas em 2006. Seu mecanismo de ação é diferente dos demais mencionados, trata-se também de um anticorpo monoclonal quimérico, semelhante ao infliximabe, porém, seu alvo são as moléculas CD20, expressas em células B. Após a infusão do medicamento, espera-se que o paciente tenha uma depleção quase completa de células B periféricas e uma depleção variável de células B no tecido sinovial e outras áreas, como tecido linfóide e medula óssea (COHEN; KEYSTONE, 2015). Essa depleção ocorre nas células B que expressam CD20, ou seja, as células que não expressam, não são afetadas. A porção Fc da molécula, é responsável por mediar a citotoxicidade celular dependente do anticorpo, citotoxicidade mediada pelo complemento e apoptose das células B CD20+. Embora a depleção de células B seja positivo para a resposta clínica referente à AR,

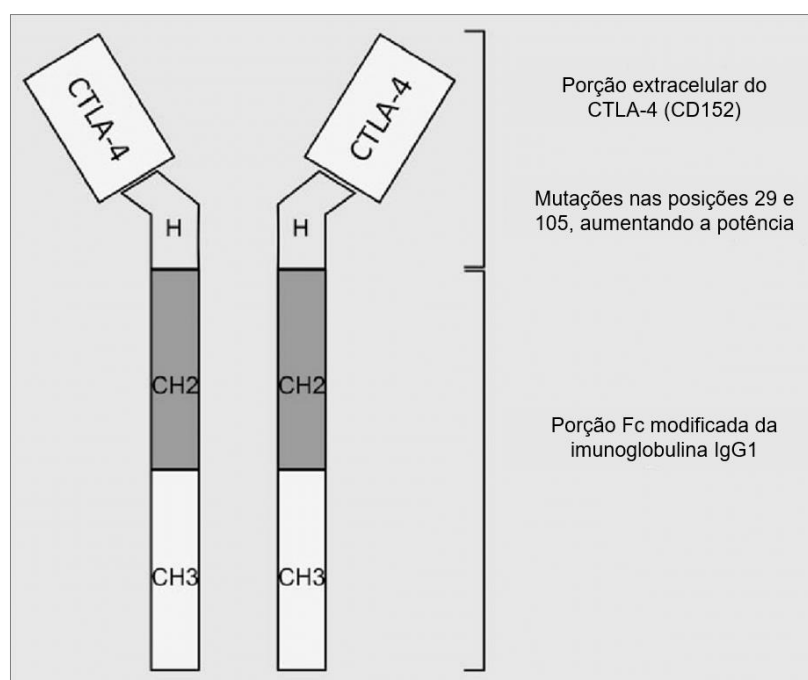
a administração continuada induz a redução de imunoglobulinas, como a IgG, aumentando consideravelmente o risco de infecções (MOK, 2013).

A principal indicação de uso de rituximabe é em combinação com metotrexato no tratamento da AR ativa em pacientes que tiveram uma resposta inadequada ou tolerância a uma ou mais terapias anti-TNF (MOK, 2013). A recomendação de administração é por via intravenosa, iniciando-se com 1.000mg nos dias 0 e 14, repetindo a dose a cada 6 ou mais meses, condizente com a avaliação da atividade da doença realizada periodicamente (Brasil, 2017).

Os principais efeitos adversos causados pelo rituximabe são as reações no local da aplicação da injeção, reações alérgicas durante ou após a infusão, dor de cabeça, risco aumentado de infecções, como herpes-zoster e vírus da hepatite B, devendo evitar seu uso durante a gestação e amamentação (Brasil, 2017).

Logo após a aprovação de rituximabe, abatacepte, biológico não anti-TNF, foi aprovado em 2007. Trata-se de uma proteína de fusão solúvel, que consiste do domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4) ligado à porção Fc modificada da imunoglobulina IgG1 (figura 13), que se liga à célula humana B7 (CD80/86) com mais afinidade do que CD28 (EMERY, 2006).

Figura 13. Estrutura molecular do medicamento abatacepte.



Adaptado de DOETSCHMAN; BOMMIREDDY; (2007).

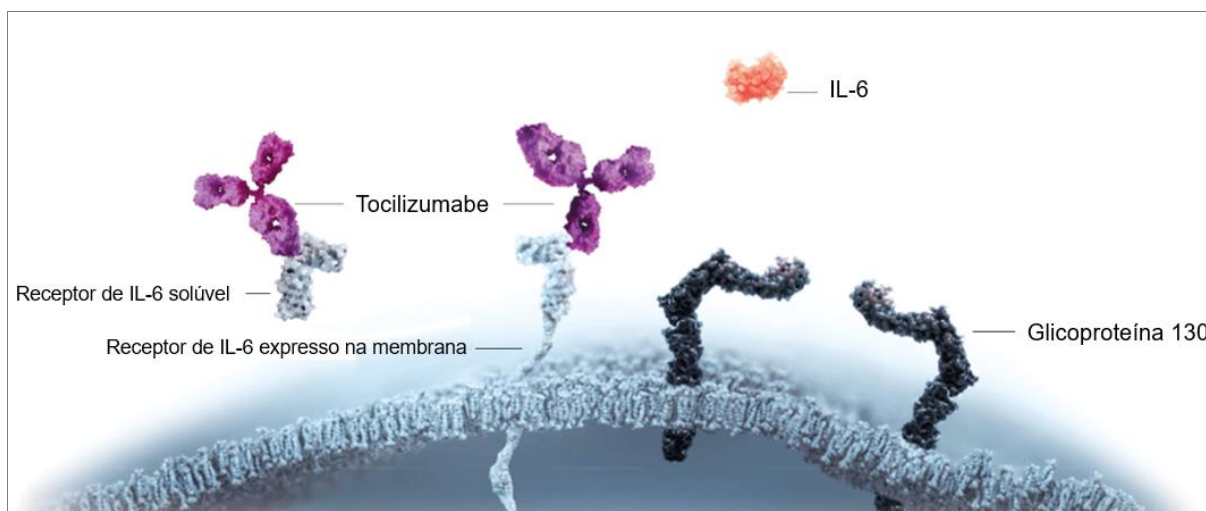
O mecanismo de ação de abatacepte consiste em, seletivamente, inibir a ativação das células T, através da ligação específica com CD80 e CD86 (BLAIR; DEEKS, 2017). Após a administração do medicamento nos pacientes com AR moderada à grave que tiveram uma resposta inadequada à metotrexato ou anti-TNF, foi demonstrada a redução de níveis como fator reumatoide, proteína C reativa (PCR), receptor de IL-2, IL-6, TNF- α , entre outros aspectos, decorrentes da inibição tanto da ativação de células T quanto dos efeitos gerados nas células B e APCs (EMERY, 2006).

Devido a seu mecanismo de ação, abatacepte é categorizado como um não anti-TNF, tendo como principal indicação o tratamento da AR moderada à grave, em monoterapia ou em combinação com MMCD, desde que não sejam anti-TNF (Orência: abatacepte. Manati: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, 2007. Bula de remédio).

Disponível via intravenosa e subcutânea, a recomendação de utilização é: iniciar a administração com 500mg via intravenosa nos pacientes com menos de 60kg, 750mg nos pacientes com 60 a 100kg, 1.000mg nos pacientes com mais de 100kg, nas semanas 0, 2 e 4, e após esse período, manter a mesma dose mensalmente. A recomendação de utilização subcutânea é: 125mg por semana, independente do peso corporal. Os efeitos adversos são semelhantes à rituximabe, com exceção do aumento de risco para alguns tipos de câncer e deve ser evitado seu uso durante gestação e amamentação (Brasil, 2017).

A última molécula aprovada do grupo dos medicamentos não anti-TNF é o tocilizumabe, registrado no Brasil em 2009. Trata-se do primeiro anticorpo monoclonal humanizado antagonista de receptor IL-6, citocina pró-inflamatória envolvida em diferentes processos fisiológicos e relacionada à fisiopatologia da AR (SCOTT, 2017).

Figura 14. Representação 3D da molécula tocilizumabe e sua ligação aos receptores de IL-6 solúvel e de membrana.



Adaptado de: <https://www.actemrahcp.com/about.html>; Acesso em 23 de julho de 2020, às 22:28.

Tocilizumabe inibe as cascatas de sinalização, tanto cis quanto trans, envolvendo o transdutor de sinal Janus Quinase (JAK) e o ativador da via de transcrição, modulando não apenas as inflamações das articulações, como também outras manifestações e comorbidades da AR (BECCIOLINI; FAVALLI, 2019).

Sua principal indicação de uso é em monoterapia ou em combinação com metotrexato, em pacientes adultos com AR ativa moderada à grave que não foram tratados previamente com metotrexato. Também é indicado no grupo de pacientes adulto com AR ativa moderada à grave que não tiveram a resposta adequada da utilização de MMCD ou anti-TNF (Actemra: tocilizumabe. Ravensburg: Roche, 2009. Bula de remédio). A administração deve ser iniciada via intravenosa, 8mg/kg/dose, não ultrapassando a dose máxima de 800mg, por mês. Os efeitos adversos são: reação no local da aplicação da injeção, alergias, coceira, urticária, dor de cabeça, tonturas, aumento da pressão sanguínea, tosse, falta de ar, feridas na boca, aftas, dor abdominal, risco aumentado a infecções, como de vias aéreas superiores, celulites, herpes simples e zoster e alterações nos exames laboratoriais (aumento das enzimas do fígado, bilirrubinas, aumento do colesterol e triglicerídeos) (Brasil, 2017).

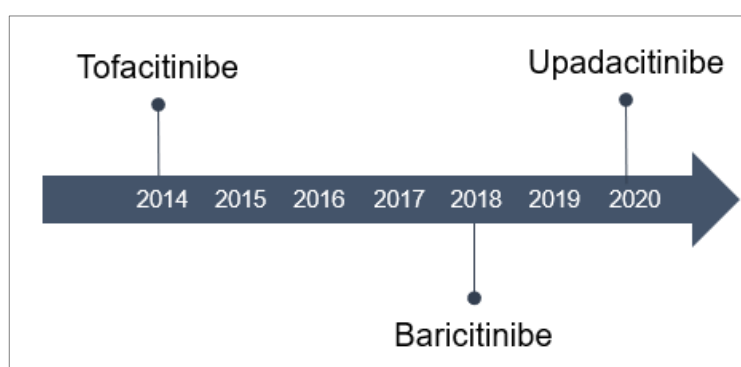
4.4.4. Medicamentos inibidores de JAK

O conceito de inibição de JAK como uma terapia medicamentosa foi reconhecido em meados de 1990. Após 20 anos, duas moléculas inibidoras de JAK foram aprovadas pelo órgão regulatório dos Estados Unidos da América, FDA (*Food*

and Drug Administration): ruxolitinibe, indicado para o tratamento de neoplasia mieloproliferativa e tofacitinibe, indicado para o tratamento da AR. Com a evolução da investigação de novas moléculas, posteriormente foram aprovados baricitinibe, pelo órgão regulatório europeu, e upadacitinibe, pelo FDA (BANERJEE et al., 2017) (KOTYLA, 2018) (Rinvoq: upadacitinibe, Sligo: Abbvie, 2020. Bula de remédio).

No Brasil, o primeiro inibidor de JAK aprovado para AR moderada à grave foi tofacitinibe, em 8 de dezembro de 2014, seguido pelo baricitinibe, com a mesma indicação, em 26 de novembro de 2018 (figura 15) e a mais recente aprovação, concedida em 3 de fevereiro de 2020 de upadacitinibe (figura 15).

Figura 15. Cronologia de aprovação regulatória dos medicamentos sintéticos inibidores de JAK.



Fonte: Olumiant: baricitinibe. Lilly: Porto Rico, 2018. Bula de Remédio. Rinvoq: upadacitinibe, Sligo: Abbvie, 2020. Bula de remédio. Xeljanz: citrato de tofacitinibe. Freiburg: Pfizer, 2019. Bula de Remédio.

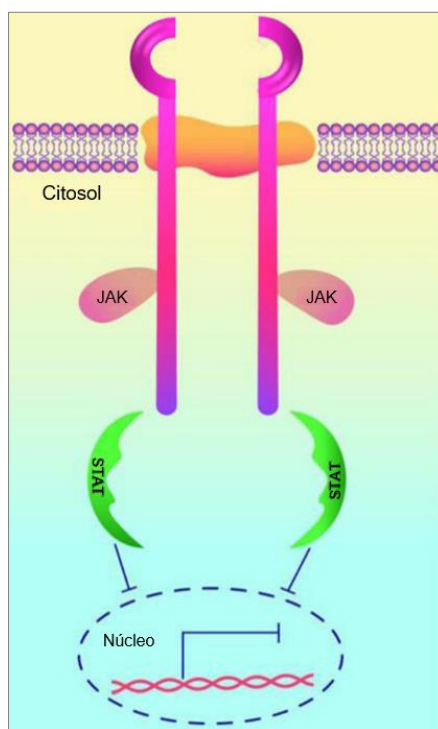
Os medicamentos inibidores de JAK são moléculas sintéticas e pequenas, ao contrário das moléculas biológicas que, conforme remetem o nome, são provenientes da natureza, geralmente com um alto peso molecular, portanto administradas de forma parenteral, não atravessam a barreira hematoencefálica e não possuem função no sistema nervoso central (GADINA, 2013).

Essa nova classe medicamentosa possui mecanismo de ação, farmacocinética e efeitos adversos distintos dos MMCD convencionais e biológicos, inaugurando uma nova maneira de inibir o sistema imune. Seu posicionamento na estratégia terapêutica está em discussão, uma vez que existem estudos clínicos de comparação direta de eficácia e segurança com os anti-TNF, colocando em perspectiva o destaque da utilização desses medicamentos.

4.4.4.1. Família JAK

A via JAK/STAT foi descoberta por etapas. Inicialmente foram identificados os STATs (*Signal Transducers and Activators of Transcription*) em 1988, através do estudo de transcrição de IFNs do tipo I, que verificou a capacidade de proteínas de realizar transcrição citoplasmática (figura 16). Já JAKs, são proteínas intracelulares, identificadas em 1992, que possuem nome remetente à mitologia romana do deus de duas faces Janus, devido seu formato e estão diretamente associadas a dois domínios, catalítico e quinase, e dois receptores, tipo I e II (SEIF et al., 2017).

Figura 16. Representação da via JAK/STAT inativa. É possível verificar a estrutura intracelular das proteínas JAKs, sua relação com as STATs e o núcleo da célula.



Adaptado de SEIF et al. (2017).

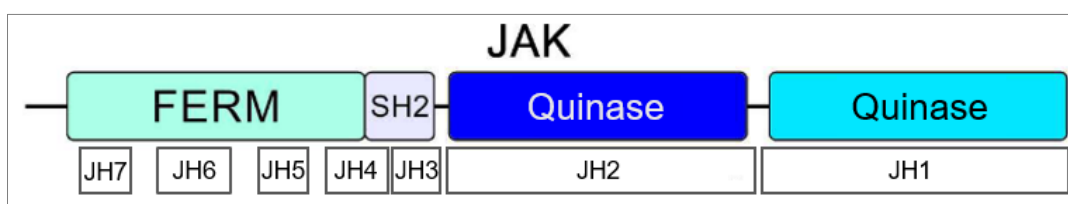
A família JAK é composta por 4 membros: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2 e é fundamental na sinalização de citocinas, quando se ligam às moléculas de STAT. Embora sejam da mesma família, cada tirosina quinase possui diferente papel na sinalização celular. JAK1 e JAK3 estão relacionados à ativação da inflamação, JAK2 está relacionado à hematopoiese e TYK2 está associada a respostas imunes e inflamações alérgicas (MACFARLANE; TODD, 2014).

A definição bioquímica da família JAK é que são tirosina quinase, capazes de catalisar a transferência de um fosfato proveniente de um ATP para uma proteína que contém tirosina. A estrutura de uma quinase inclui duas partes: domínio N-terminal

composto, em sua maioria, de filamentos β e um domínio terminal maior, composto principalmente de filamentos α -helicoidais. Entre esses dois domínios, existe o sítio ativo, de ligação de ATP, do qual o direcionamento da atividade se dá através do domínio C-terminal (MORRIS; KERSHAW; BABON, 2018).

Os membros da família JAK são considerados grandes, contendo 1.000 aminoácidos e quatro domínios: FERM N-terminal seguido pelo domínio SH2 e dois domínios quinase, um catalítico inativo e um ativo (figura 17) (MORRIS; KERSHAW; BABON, 2018).

Figura 17. Estrutura dos membros da família JAK. Nota-se a sequência dos domínios FERM N-terminal, SH2 e dois domínios quinase.



Adaptado de MORRIS; KERSHAW; BABON; (2018) e MALEMUD; (2018).

Os domínios são responsáveis pela conexão com o receptor e determinam, também, sua afinidade, capaz de direcionar um membro da família JAK à uma cadeia específica de receptor. São compostos por regiões estruturais, chamadas de JAK *homology* (JH), enumerados de JH1 até JH7 (figura 16) de acordo com sua localização: inicia-se a contagem no carboxi-terminal e termina no amino-terminal (MALEMUD, 2018). Sabe-se que o domínio FERM e SH2 juntos, formam uma unidade estrutural única, com um local de ligação para as citocinas, sendo que o domínio FERM possui três estruturas que o compõe e são responsáveis por ligações diferentes, inclusive por interagir com a membrana celular e o domínio SH2 gerencia o glutamato e a fosfotirosina. O domínio catalítico inativo é responsável pela modulação da atividade do domínio catalítico ativo e, sem ele, ocorre um aumento basal de atividade de quinase, mas previne o aumento da atividade em resposta à citocina. Já o domínio catalítico ativo, é responsável por fosforilar o receptor e os fatores de transcrição das STATs (MORRIS; KERSHAW; BABON, 2018).

4.4.4.2. Família STAT

A família STAT é composta por sete membros, numerados: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B e STAT6, com o objetivo de realizar a transdução

de sinais de citocinas e promover a transcrição de genes específicos. Estão localizadas no citoplasma da célula como dímeros inativos, que podem ser rapidamente ativados conforme a sinalização proveniente da ligação das citocinas (MORRIS; KERSHAW; BABON, 2018).

Estruturalmente, as STATs são formadas pelas seguintes regiões: região N-terminal, envolvida na regulação de STATs (como desfosforilação de tirosina ou interação das STATs, por exemplo), seguida pelo domínio *coiled-coil*, envolvido em interações proteína-proteína e exportação nuclear, um domínio de ligação de DNA, que contém imunoglobulina do tipo S, que facilita a ligação específica sequencial, uma região *linker*, um domínio SH2 e, por fim, um domínio C-terminal (figura 18) (SEIF et al., 2017)(MORRIS; KERSHAW; BABON, 2018).

Figura 18. Estrutura dos membros da família STAT. Nota-se a sequência dos domínios N-terminal, coiled-coil, ligação de DNA, região linker, domínio SH2 e domínio C-terminal.

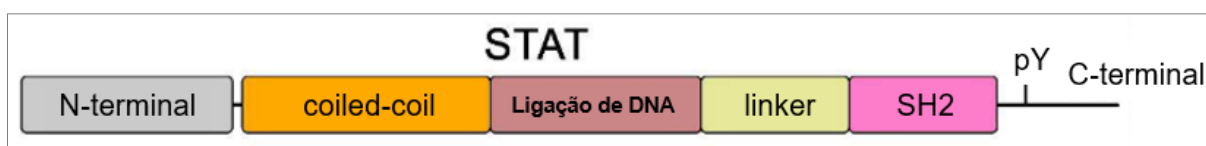


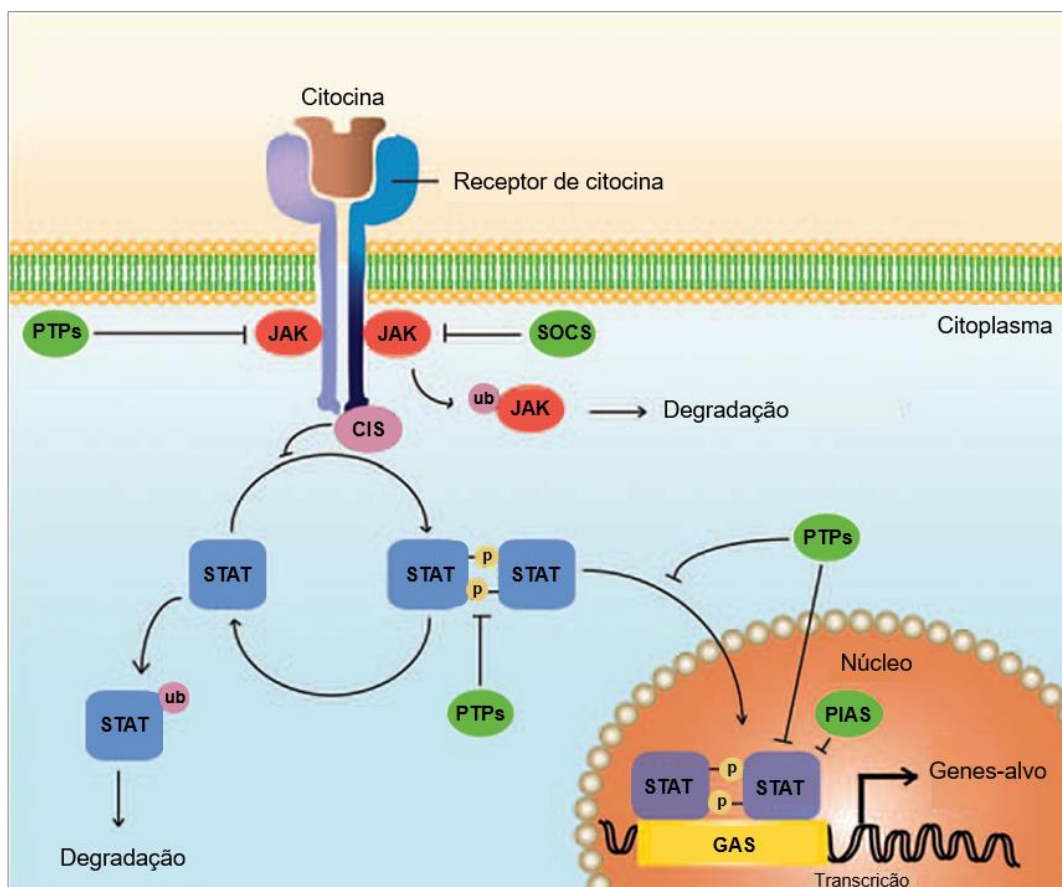
Figura adaptada de MORRIS; KERSHAW; BABON; (2018).

Antes da ativação, as STATs são encontradas como dímeros inativos no citoplasma formados por dois monômeros STATs, do qual os domínios de ligação de DNA e *coiled-coil* interagem e formam o dímero inativo (MORRIS; KERSHAW; BABON, 2018). A ativação de JAKs ocorre através do sinal intracelular gerado pela ligação da citocina no receptor, que é fosforilado e transformado em locais de ligação para as STATs, que são recrutadas, fosforiladas e ativadas. Dessa forma, as STATs começam a hetero ou homo-dimerização através dos domínios SH2. As STATs fosforiladas se translocam até o núcleo celular, de forma dependente de importina α -5, por meio da via de importação nuclear Ran. Após a finalização desse processo, STATs dimerizadas se ligam especificamente às sequências de DNA para regular a transcrição de seus próprios genes-alvo (SEIF et al., 2017). Importante ressaltar que diferentes STATs podem se ligar à mesma sequência com diferentes afinidades, o que confere mais de uma determinada propriedade fenotípica (pleiotropia), confirmando a característica da abundância de resultados biológicos da família STAT (MORRIS; KERSHAW; BABON, 2018).

4.4.4.3. Sinalização da via JAK/STAT

Conforme abordado, a sinalização da via JAK/STAT começa com a ligação de uma citocina ao receptor, causando uma dimerização, ativando JAKs e iniciando a transfosforilação nos resíduos específicos de tirosina e serina, criando locais de acoplamento para recrutamento de fatores de transcrição citoplasmáticos, os STATs. Uma vez que os STATs são fosforilados por JAK, causam dissociação do receptor e translocação para o núcleo celular, e inicia-se a expressão de genes de citocinas, geralmente levando à proliferação e ou diferenciação da célula (figura 19) (MORRIS; KERSHAW; BABON, 2018).

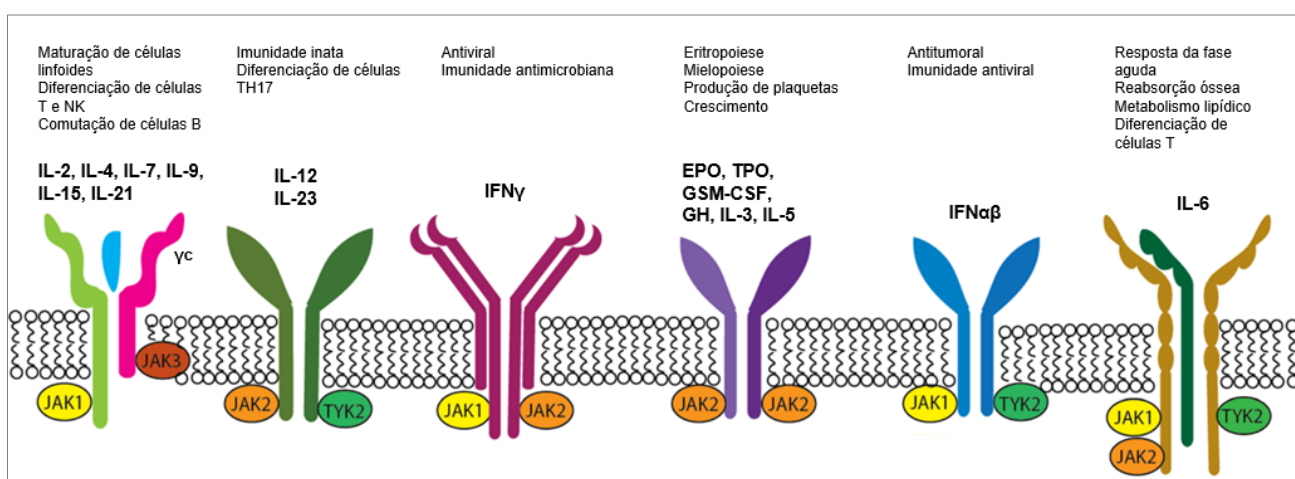
Figura 19. Ativação e regulação da via JAK/STAT. Pode-se notar a ligação da citocina no receptor, a ligação do par de JAKs, o recrutamento das proteínas STATs, a transcrição desencadeada após sua fosforilação e os controles realizados pelas SOCS, PIAS (*Protein Inhibitor of Activated STAT*) e PTPs (tirosina fosfatases).



Adaptado de MORALES et al.; (2010).

Embora pareça uma série de eventos simples devido ao compartilhamento dos receptores pelas citocinas, existe uma especificidade e correlação entre a citocina, receptor, JAKs e STATs, que regem a cascata de sinalização, interligando e direcionando os efeitos de suas ligações. Na figura 20 podemos verificar essas correlações.

Figura 20. Correlação entre as citocinas, seus receptores, JAKs e STATs correspondentes. Cada citocina liga-se a um receptor específico, que ativam determinados membros da família JAK, que por sua vez, recrutam STATs específicas.



Adaptado de BANERJEE et al.; (2017).

Como exposto, o efeito causado depende do tipo de citocina, I ou II, que se liga a um JAK específico, que ativará as subunidades correspondentes. Um exemplo é a JAK3, que está associada exclusivamente ao receptor γ_c (*commom γ -chain*), usado pelas citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-0, IL-15 e IL-21. Já o receptor de subunidade de glicoproteína 130 (gp130) pode recrutar JAK1, JAK2 e TY2. Outra forma de especificidade é o emparelhamento de cadeias de receptores, que ativa diferentes JAKs (BANERJEE et al., 2017).

Para controlar a sinalização da cascata JAK/STAT de modo que ocorra adequadamente, existem proteínas que atuam no desligamento do sinal, como as SOCS (*Supressors of Cytokine Signalling*), família de proteínas capazes de inibir negativamente as JAKs. Apesar de existirem exceções, geralmente uma citocina específica se liga a um receptor específico, que induz JAK e STAT e sinal inibitório por uma SOCS correspondente (MORRIS; KERSHAW; BABON, 2018).

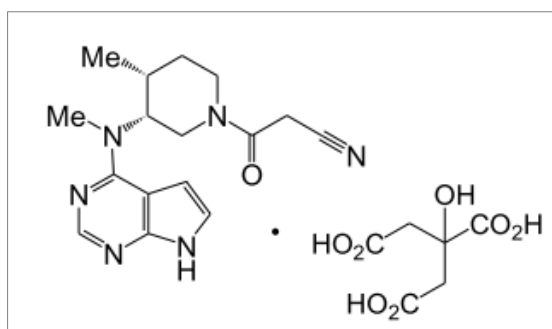
Além da inibição das JAKs através das SOCS, existe a regulação das STATs por meio da inibição realizada pela família de proteínas chamada PIAS (*Protein*

Inhibitor of Activated STAT) e do processo de ubiquitinação, que resulta na degradação das STATs (MORALES et al., 2010). A falta dos mecanismos inibitórios, como por exemplo, a perda ou redução da expressão de SOCS1, PIAS3, entre outros, pode acarretar doenças, como observado nas doenças mieloproliferativas (BUCHERT; BURNS; ERNST, 2015).

4.4.4.4. Tofacitinibe

Citrato de tofacitinibe, estrutura química exposta na figura 21, comercializado através do nome Xeljanz pelo laboratório Pfizer, é um medicamento sintético, inibidor de JAK, indicado para pacientes adultos com AR ativa, moderada à grave, que já foram tratados com MMCD sintéticos ou anti-TNF, mas não tiveram sucesso na interrupção da atividade da doença, ou seja, apresentaram falha terapêutica (MOTA et al., 2015).

Figura 21. Estrutura química de citrato de tofacitinibe.



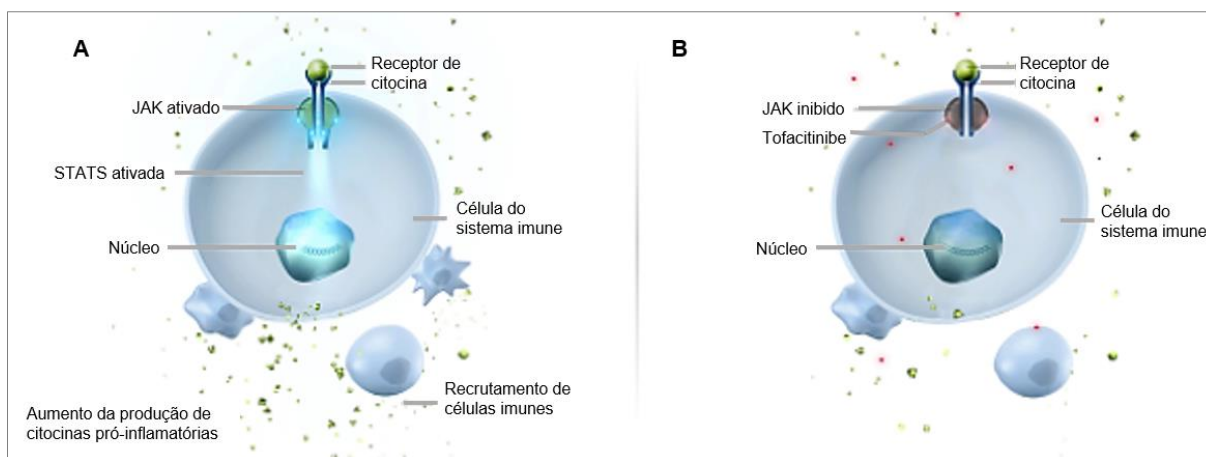
Adaptado de https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Xeljanz_Profissional_de_Saude_40_0.pdf. Consultado em: 07/09/2020 às 00:13.

A forma de apresentação de tofacitinibe é comprimido revestido, portanto a dose recomendada é de 5mg, duas vezes ao dia, via oral e sua indicação de uso é monoterapia ou combinação com metotrexato ou outros MMDC não-biológicos (BRASIL, 2017).

O medicamento é inibidor seletivo da família JAK, especificamente JAK1/JAK3 (figura 22), que sinalizam em pares nos receptores heterodiméricos associados à essas quinases. Essa inibição bloqueia a sinalização através dos receptores, que contém cadeia gama comum para as citocinas, como IL-2, IL-4, IL-9, IL-15 e IL-21, que são essenciais para ativação, proliferação e função dos linfócitos, de forma que a inibição das mesmas, resulta em uma modulação da resposta imunológica. Ademais,

a inibição de JAK1 causará a atenuação da sinalização de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IFN do tipo I. Tofacitinibe também inibe JAK2 e TYK2 em um grau menor (Xeljanz: citrato de tofacitinibe. Freiburg: Pfizer, 2019. Bula de Remédio).

Figura 22. Inibição de JAK1/JAK3 pelo fármaco tofacitinibe. Na figura A, JAK está ativado, efetuando a cascata de sinalização e consequentemente, aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias. Na figura B, tofacitinibe inibe JAK1/JAK3, interrompendo a cascata de sinalização.



Adaptado de: <https://www.pfizerpro.com/product/xeljanzuc/hcp/moa-and-other-indications?advert=advert>. Consultado em: 05/09/2020 às 00:45.

A eficácia e segurança desse fármaco não foi estudada junto à utilização de medicamentos anti-TNF, anti-IL-1, anti-IL-6, anticorpos monoclonais anti-CD20, anti-IL7, moduladores seletivos de coestimulação e imunossuppressores como azatioprina, ciclosporina e tacrolimo, sendo não recomendada a combinação, devido à possibilidade de aumento da imunossupressão e aumento do risco de infecções, fatores consideráveis no tratamento da AR (Xeljanz: citrato de tofacitinibe. Freiburg: Pfizer, 2019. Bula de Remédio).

A eficácia de tofacitinibe foi estudada comparativamente com placebo no tratamento de pacientes com AR, após resposta inadequada a MMCD. Os resultados demonstraram que o fármaco foi superior ao placebo na avaliação de ACR20, escore HAQ-DI e DAS28 na semana 12 de tratamento, quando em monoterapia ou associado à metotrexato e na semana 24, associado à metotrexato. Outros estudos randomizados foram conduzidos, em grupo de pacientes que tiveram resposta inadequada a MMCD sintético ou biológico, demonstrando superioridade de tofacitinibe frente à placebo nas taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70, após 12 semanas de tratamento ($p < 0,0001$ para todas as comparações). Além dos critérios

ACR, tofacitinibe também atendeu positivamente ao critério HAQ-DI quando comparado com placebo (MOTA et al., 2015).

Inicialmente foram realizados estudos randomizados de tofacitinibe, pioneiro inibidor de JAK e o fármaco anti-TNF adalimumabe, em grupos paralelos, comparados diretamente com placebo, sem comparação direta entre os fármacos. No sexto mês de estudo, as taxas de resposta ACR20 foram de 51,5% no grupo que recebeu 5mg tofacitinibe, 51,6% no grupo que recebeu 10mg, 47,2% no grupo de pacientes que recebeu adalimumabe e 28,3% no grupo placebo ($p < 0,001$ para todas as comparações com placebo). Além do critério ACR 20, o critério DAS28 e HAQ-DI também foram superiores em comparação com o grupo placebo (VAN VOLLENHOVEN et al., 2012).

Posteriormente foi realizado estudo de comparação direta de tofacitinibe com adalimumabe, chamado *Oral Strategy*. O principal desfecho clínico foi a resposta de ACR50 no 6º mês de tratamento, que foi obtida em 147 (38%) pacientes que receberam tofacitinibe em monoterapia, em 173 (46%) pacientes que receberam tofacitinibe associado a metotrexato e em 169 (44%) pacientes que receberam adalimumabe e metotrexato. Os resultados demonstram que tofacitinibe e metotrexato é não-inferior à adalimumabe e metotrexato, entretanto, tofacitinibe em monoterapia não atingiu o mesmo resultado, ou seja, não atendeu a não-inferioridade de ACR50 no 6º mês de tratamento em comparação com tofacitinibe e metotrexato e adalimumabe e metotrexato. Em nenhum dos grupos foi verificada a superioridade do medicamento inibidor de JAK (FLEISCHMANN et al., 2017a).

Outros desfechos clínicos foram estudados, como SDAI, DAS28 e HAQ-DI. A proporção de pacientes que tiveram remissão da doença no 6º mês de tratamento foi, de acordo com o parâmetro SDAI, semelhante entre os grupos de terapia combinada, tofacitinibe e metotrexato e adalimumabe e metotrexato, frente ao grupo tratado apenas com tofacitinibe (FLEISCHMANN et al., 2017a).

Os dados de segurança do medicamento foram baseados em estudos de extensão prolongada, realizada com 4.102 pacientes dos ensaios clínicos randomizados de fase I, II e III, do qual foi observada a descontinuação do tratamento por 842 pacientes (20,8%), sendo que 437 (10,7%) devido à eventos adversos. Os principais relatados foram: infecções e alterações laboratoriais, como anemia,

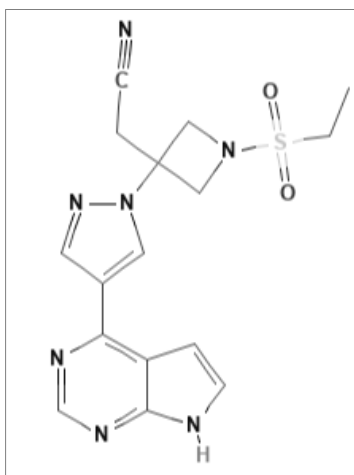
neutropenia, linfopenia, alterações das enzimas hepáticas, elevação sérica do colesterol, da LDL e da creatinina. Quanto às infecções, as mais relatadas foram: nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e do trato urinário. A herpes zoster e tuberculose também foram observadas. Avaliação em modelo realizada por Maiga et al. (MAIGA et al., 2012) demonstrou que tofacitinibe pode induzir a reativação da infecção latente de tuberculose, devido a indução do aumento da replicação da micobactéria causada pelo medicamento. Ainda, estudos de extensão prolongada relataram 10 casos de tuberculose na população de 4.102 pacientes estudada, fomentando a recomendação de pesquisar a ILTB (Infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*) antes de iniciar o tratamento com o medicamento. Infecções gastrointestinais foram também relatadas, mas não houve discrepância em relação ao que já foi relatada frente ao uso de MMCD biológicos e não-biológicos (MOTA et al., 2015).

Em respeito às alterações laboratoriais mencionadas, foram considerados leves a moderados, não relacionando, necessariamente, à descontinuação do tratamento. Também foram relatadas ocorrências de neoplasias em pacientes que usaram tofacitinibe em estudos de fase II, III e extensão prolongada, entretanto, as taxas de incidência estavam dentro do esperado para pacientes com AR ativa moderada à grave (MOTA et al., 2015).

4.4.4.5. Baricitinibe

Baricitinibe, comercializado através do nome Olumiant pelo laboratório Lilly, é uma molécula pequena (figura 23), sintética, de administração oral, inibidor seletivo e reversível de JAK1 e 2, indicado para pacientes adultos com AR ativa, moderada à grave, com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCD (KAWALEC et al., 2019) (LUDIVICO et al., 2016).

Figura 23. Estrutura química de baricitinibe.

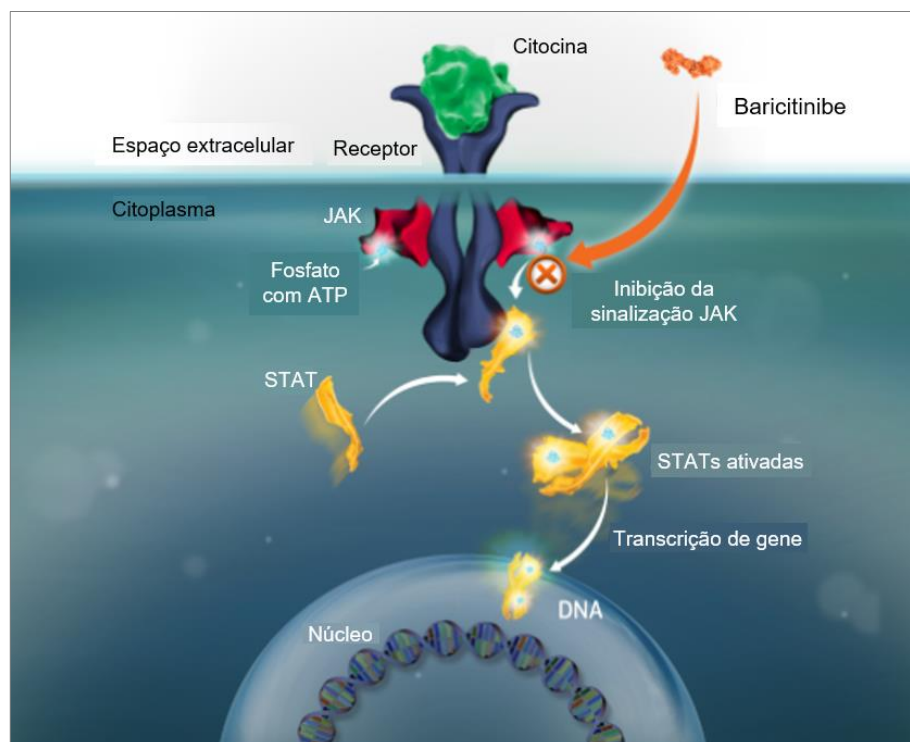


Adaptado de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Baricitinib#section=Structures>. Consultado em: 08/09/2020 às 22:44.

A forma de apresentação de baricitinibe é comprimido revestido, com 2 ou 4mg, uma vez ao dia, via oral e sua indicação de uso é monoterapia ou combinação com metotrexato (Olumiant: baricitinibe. Lilly: Porto Rico, 2018. Bula de Remédio).

Baricitinibe inibe reversível e seletivamente JAK1 e JAK2, reduzindo a fosforilação, ativação e migração de STATs (figura 24). Os efeitos inibitórios causados pelo medicamento foram avaliados utilizando células dendríticas derivadas de monócitos humanos, células dendríticas plasmocitóides, células B e célula T, e verificou-se uma supressão concentração-dependente da expressão de CD80/CD86 e produção de IFN do tipo I. Ademais, baricitinibe suprimiu a diferenciação de células B em plasmablastos pelo receptor de células B e inibiu a produção de IL-6 através de IFN do tipo I. Outra sinalização inibida pelo fármaco é a proliferação de células T CD4+, diferenciação de Th1 após estimulação de IL-1 e diferenciação de Th17 por TGF- β , IL-6, IL-1 β e estimulação de IL-23. Em células T CD4+ naive, baricitinibe inibiu a fosforilação induzida por STAT1 de IFN- β e IFN- γ além de inibir a fosforilação induzida de IL-6 pelas STAT1 e STAT3 (TANAKA, 2018).

Figura 24. Inibição de JAK pelo fármaco baricitinibe. Na figura, baricitinibe está interrompendo a cascata de sinalização.



Adaptado de: <https://www.olumiant.com/hcp/moa#moa>. Consultado em: 07/09/2020 às 23:03.

A eficácia de baricitinibe foi estudada em três principais estudos: RA-BEGIN, um estudo de 52 semanas de uso de baricitinibe, em monoterapia e em associação com metotrexato em 588 pacientes com AR ativa moderada a grave, sem utilização prévia de outros MMCD sintéticos ou biológicos e que tinham feito uso de, no máximo, 3 doses de metotrexato. Os pacientes receberam baricitinibe 4mg uma vez ao dia, baricitinibe 4mg mais metotrexato uma vez ao dia ou apenas metotrexato e foram avaliados quanto à atividade da doença, função física, progressão radiográfica do dano articular e relatos dos próprios pacientes. O estudo atingiu o objetivo principal, monoterapia com baricitinibe foi superior a monoterapia com metotrexato na semana 24, tendo uma resposta ACR20 de 77% *versus* 62% ($p \leq 0.01$) e resultados similares foram observados no uso de baricitinibe em associação com metotrexato. Foi possível concluir, então, que monoterapia com baricitinibe ou associação com metotrexato demonstrou eficácia superior na comparação com monoterapia com metotrexato, na terapia inicial em pacientes com AR ativa (FLEISCHMANN et al., 2017b).

RA-BEAM, um estudo de 52 semanas de uso do fármaco em 1.307 pacientes com AR ativa moderada a grave. Os pacientes receberam baricitinibe 4mg uma vez ao dia, adalimumabe 40mg via subcutânea a cada 2 semanas ou placebo. Todos receberam metotrexato de base, e foram avaliados quanto à atividade da doença,

função física, progressão radiográfica do dano articular e relatos dos próprios pacientes, tendo como desfecho primário a proporção de pacientes que teve uma resposta ACR20 na semana 12, 70% *versus* 40% do grupo placebo ($p \leq 0.001$). Os desfechos secundários também foram atingidos, a taxa de resposta de ACR20 na semana 12 foi superior com baricitinibe *versus* adalimumabe, 70% *versus* 61% ($p \leq 0.014$). Conclui-se que, baricitinibe teve melhora clínica superior significativa em comparação com placebo e adalimumabe em pacientes que tiveram uma resposta inadequada à metotrexato (TAYLOR et al., 2017).

Por fim, RA-BEACON, um estudo de 24 semanas de uso de baricitinibe com outros MMCD, em 527 pacientes com AR ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias anti-TNF ou outros MMCD biológicos. Os pacientes receberam baricitinibe 2mg ou 4mg uma vez ao dia ou placebo, junto à um tratamento de base com MMCD convencional, e foram avaliados da mesma forma que os estudos anteriores. Foi demonstrado que, significativamente, houve uma taxa de resposta maior de ACR20 nos pacientes que receberam baricitinibe 4mg do que os que recebera placebo na semana 12, 55% *versus* 27% ($p \leq 0.001$). Além de ACR20, outros parâmetros tiveram aumentos significativos: HAQ-DI e DAS28. Com os resultados obtidos, foi possível concluir que, na semana 12, houve uma melhora clínica do grupo de pacientes com AR ativa, moderada à grave, que tiveram uma resposta inadequada aos MMCD biológicos que receberam uma dose diária de 4mg de baricitinibe em comparação com o grupo placebo (GENOVESE et al., 2016). Há ainda um estudo de extensão de longo prazo, com o objetivo de avaliar segurança e tolerabilidade do medicamento.

A segurança do fármaco foi analisada através de diferentes estudos clínicos, avaliando a variação de dose diária de 1 a 15mg, com uma exposição máxima de 5,5 anos. Os estudos revelaram eventos adversos similares aos MMCD já utilizados atualmente para o tratamento da AR, havendo baixas taxas de descontinuação de tratamento com essa justificativa. Os eventos adversos mais comuns notados durante a utilização de baricitinibe foram: infecções, como bronquite e de trato superior respiratório, nasofaringite, faringite, sinusite e infecções do trato urinário. Ao contrário de tofacitinibe, infecções oportunistas, como herpes zoster, não foram comuns, entretanto, a frequência foi maior no grupo de pacientes tratado com baricitinibe 4mg

do que no grupo de pacientes tratado com baricitinibe com 2mg (KAWALEC et al., 2019).

As alterações laboratoriais mais comuns observadas nos pacientes tratados com baricitinibe, foram: níveis de neutrófilos, linfócitos, contagem de plaquetas e hemoglobina, aminotransferase alanina, colesterol, creatinina e níveis de creatinina quinase. Foi notado, especificamente, a redução da contagem de neutrófilos e aumento moderado na contagem plaquetária, entretanto, não houve diferença no número de pacientes que apresentou trombocitose entre os grupos tratados com baricitinibe, adalimumabe ou placebo (KAWALEC et al., 2019).

5. Considerações finais

A AR é uma doença autoimune, devastadora e incapacitante, que atinge 3% da população mundial, 1% da população brasileira e é considerada a 42ª doença mais debilitante do mundo. Suas causas, até então, são desconhecidas.

O reconhecimento e diagnóstico da doença depende de diversos fatores, sintomas, sinais clínicos, exames laboratoriais e radiográficos, que, combinados, orientam a conclusão diagnóstica, atividade da doença e tratamentos disponíveis. O objetivo do tratamento do paciente é a remissão da atividade da doença, que, uma vez avançada, não é possível regredir, aumentando a importância de um diagnóstico precoce e um tratamento assertivo.

Com o avanço das pesquisas, o tratamento da doença tornou-se diversificado, contando com 10 terapias inibidoras de algum componente do sistema imune, pulverizando a escolha de prescrição. Entretanto, desde 2002, as opções de tratamento se resumiam, inicialmente, a medicamentos biológicos, compostos por moléculas grandes e provenientes da natureza, que implicam em administração parenteral, aumentando ainda mais a dificuldade do paciente em lidar com os sintomas e limitações da doença. Desde 2002, o tratamento da AR moderada à grave foi definido por inibidores de TNF, tendo algumas aprovações medicamentosas de mecanismos de ação diferentes a partir de 2006.

Devido à eficácia, controle da administração das doses infusionais e ser a única opção de terapia durante quatro anos, os anti-TNF foram considerados terapia-padrão, mesmo que uma parcela dos pacientes tratados não tenha respondido bem ao tratamento, criando a necessidade de trocar um medicamento anti-TNF por outro, sendo inclusive recomendado em Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêutica (PCDT) essa intercambialidade, até atingir a remissão da doença.

O surgimento dos novos medicamentos biológicos, os não anti-TNF, com diferentes posologias, administração e mecanismo de ação, atendeu os pacientes que não respondiam bem ao tratamento com anti-TNF, seja por efeitos colaterais severos, intolerância ao medicamento ou falha na resposta terapêutica. As atualizações do Protocolo Clínico de Diretriz Terapêutica da AR foi direcionada à análise de intercambialidade dos medicamentos anti-TNF dos não anti-TNF, orientando as trocas.

A partir de 2014, o primeiro inibidor de JAK, uma nova classe terapêutica, foi aprovado para o tratamento da AR moderada a grave. Os medicamentos dessa classe são sintéticos, moléculas quimicamente pequenas, portanto administradas via oral, com a propriedade de ter um alvo dentro da célula, inovando na inibição de uma cascata de sinalização nunca inibida. Por ter um alvo tão específico, uma quinase dentro da célula imune, os inibidores de JAK possuem uma tolerabilidade maior frente aos medicamentos biológicos, sendo uma alternativa viável aos pacientes que não se adequaram a nenhum outro fármaco. Ademais, são pioneiros na forma de tratar o paciente, visto que o medicamento é oral, ou seja, não há necessidade de se dirigir a uma clínica de infusão ou administrar o medicamento intramuscular em casa, a forma de administração não é invasiva.

Ainda sobre os inibidores de JAK, com três opções aprovadas no Brasil, é possível diferenciar os dois fármacos tanto na especificidade mecanismo de ação, quanto na posologia e efeitos colaterais. Enquanto o primeiro inibidor de JAK, tofacitinibe, está aprovado para utilização desde 2014 e inibe, majoritariamente, JAK1 e JAK3, sua eficácia é semelhante à da terapia-padrão, e a dose recomendada é um comprimido duas vezes ao dia, dando margem para possíveis esquecimentos e interrupção do tratamento. Também, o evento adverso grave relatado na utilização desse medicamento é a infecção oportunista por herpes zoster, um agravante preocupante que pode intervir na escolha do tratamento.

O mais recente inibidor de JAK, baricitinibe, inibe especificamente JAK1 e 2, demonstrou eficácia superior a terapia-padrão e possui uma dose recomendada de um comprimido apenas uma vez ao dia, com eventos adversos não superiores e agravantes do que os anti-TNF.

Embora os resultados publicados e comprovados dos inibidores de JAK sejam seguros e confiáveis, ainda não são suficientes para alterar a decisão de tratamento do prescritor, principalmente considerando que a classe é nova, a prática com anti-TNF está bem estabelecida devido aos anos de utilização e troca de experiências e a atualização do PCDT mais recente não considerar a classe terapêutica “inibidor de JAK” e sim, tofacitinibe, limitando a intercambialidade dos medicamentos dessa classe. Apesar dos avanços tecnológicos, ainda serão necessários vários anos de utilização dos inibidores de JAK até a classe médica prescritora e pacientes terem confiança no medicamento, podendo usufruir dos benefícios dos novos fármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAMANOS, Y.; VOULGARIS, P. V.; DROSOS, A. A. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis , Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria : n. 4, 2006.
- ANTI, S. M. A.; GIORGI, R. D. N.; CHAHADE, W. H. Antiinflamatórios hormonais: Glicocorticóides. **Einstein**, v. 6, n. Supl 1, p. 159–165, 2008.
- BANERJEE, S. et al. JAK – STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. **Drugs**, v. 77, n. 5, p. 521–546, 2017.
- BECCIOLINI, A.; FAVALLI, E. G. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis : an evidence-based review and patient selection. p. 57–70, 2019.
- BLAIR, H. A.; DEEKS, E. D. Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. **Drugs**, 2017.
- BOLON, B. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Disease. **Toxicologic Pathology**, v. 40, n. 2, p. 216–229, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório CONITEC nº 241: Tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença. 2017.
- BREEDVELD, F. C.; DAYER, J. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. n. 270, p. 841–849, 2000.
- BUCHERT, M.; BURNS, C. J.; ERNST, M. Targeting JAK kinase in solid tumors: emerging opportunities and challenges. v. 35, n. 8, p. 939–951, 2015.
- BUENDGENS, F. B. AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA: UTILIZAÇÃO DE RECURSOS E QUALIDADE DE VIDA. 2017.
- BURMESTER, G. R. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 391, n. 10139, p. 2503–2512, 2018.
- CABRAL, V. P. et al. Infecções graves em pacientes com artrite reumatoide em uso de anakinra, rituximab ou abatacept: revisão sistemática de estudos observacionais. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 6, p. 543–550, 2016.
- CASTRO-SÁNCHEZ, P.; RODA-NAVARRO, P. Role of CD4+ T cells in Rheumatoid Arthritis Physiology and Pathology of Autoimmune Diseases: Role of CD4+ T cells in Rheumatoid Arthritis. In: **Physiology and Pathology of Immunology**. [s.l.: s.n.]. p. 149–159.
- COHEN, M. D.; KEYSTONE, E. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. **Rheumatology and Therapy**, v. 2, n. 2, p. 99–111, 2015.
- CONITEC. Medicamentos Biológicos (infliximabe, etanercepte, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatóide. 2012.
- COSTA, J. DE O. et al. Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: Gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. **Cadernos de Saude Publica**, v. 30, n. 2, p. 283–295, 2014.
- COSTA, M. A. B. DA C. et al. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA A DETERMINAÇÃO DE SULFASSALAZINA EM SUSPENSÃO ORAL: COMPARAÇÃO DO MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO E DE CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE). v. 35, n. 4, p. 808–813, 2012.
- CROIA, C. et al. Review One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. p. 347–357, 2019.
- CROSS, M. et al. The global burden of rheumatoid arthritis : estimates from the Global Burden of

Disease 2010 study. p. 1316–1322, 2014.

DA COSTA, A. L. P.; SILVA-JÚNIOR, A. C. S.; PINHEIRO, A. L. Fatores associados à etiologia e patogênese das doenças autoimunes. v. 48, n. 2, p. 92–104, 2017.

DOETSCHMAN, T.; BOMMIREDDY, R. **Transforming growth factor- β : From its effect in T cell activation to a role in dominant tolerance.** [s.l: s.n.].

EMERY, P. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. v. 2, n. 4, p. 365–375, 2006.

FERNANDA BARBISAN. Efeito Farmacogenético E Farmacogenômico Do Metotrexato Na Resposta Citotóxica De Células Mononucleares Periféricas Do Sangue. p. 1–82, 2014.

FLEISCHMANN, R. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 390, n. 10093, p. 457–468, 2017a.

FLEISCHMANN, R. et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. v. 69, n. 3, p. 506–517, 2017b.

GADINA, M. Janus Kinases : An Ideal Target for the Treatment of Autoimmune Diseases. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 16, n. 1, p. S70–S72, 2013.

GENOVESE, M. C. et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. p. 1243–1252, 2016.

GIBOFISKY, A. Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: A Synopsis. **Am J Manag Care**, p. 1–8, 2014.

GOEL, N.; STEPHENS, S. Certolizumab pegol. **Landes Bioscience**, p. 137–147, 2010.

GOELDNER, I. et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 5, p. 495–503, 2011.

GUO, Q. et al. Rheumatoid arthritis : pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. **Bone Research**, n. 87, 2018.

IWASAKI, A.; MEDZHITOV, R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. **Nature Immunology**, v. 16, n. 4, p. 343–353, 2015.

KAPURIA, D.; CHHABRA, R. The Role of Infliximab Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Exploratory Research in Pharmacology**, v. 1, n. 2, p. 1–6, 2017.

KAWALEC, P. et al. New alternative in the treatment of rheumatoid arthritis: Clinical utility of baricitinib. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 15, p. 275–284, 2019.

KAYSER, C.; SOUZA, A. W. S. DE. Agente antifator de necrose tumoral alfa no tratamento da artrite reumatóide na prática clínica diária. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, n. 3, p. 212–217, 2007.

KOTAS, M. E.; MEDZHITOV, R. Homeostasis, Inflammation and Disease Susceptibility. **Cell**, v. 160, n. 5, p. 816–827, 2016.

KOTYLA, P. J. Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biologic Agents in RA Patients ? v. 2018, 2018.

LITTLEJOHN, E. A.; MONRAD, S. U. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Primary Care Clinics in Office Practice**, v. 45, n. 2, p. 237–255, 2018.

LUDIVICO, C. et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. p. 1243–1252, 2016.

LUNDBERG, K.; FELDMANN, M.; VENABLES, P. J. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. v. 233, p. 34–54, 2010.

MACFARLANE, L. A.; TODD, D. J. Kinase inhibitors: The next generation of therapies in the treatment

of rheumatoid arthritis. p. 359–368, 2014.

MAIBOM-THOMSEN, S. L. et al. Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes. **PLoS ONE**, v. 14, n. 6, p. 1–28, 2019.

MAIGA, M. et al. Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690550). **Journal of Infectious Diseases**, v. 205, n. 11, p. 1705–1708, 2012.

MALEMUD, C. J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. p. 117–127, 2018.

MATOS, I. D. E. A. PLANEJAMENTO IN SILICO DE INIBIDORES DA ENZIMA DIHIDROFOLATO REDUTASE. **Tese (Mestrado em Química). Universidade Federal de Sergipe**, 2014.

MEDEIROS, M. M. DAS C. et al. Correlação dos índices de atividade da artrite reumatoide (Disease Activity Score 28 medidos com VHS, PCR, Simplified Disease Activity Index e Clinical Disease Activity Index) e concordância dos estados de atividade da doença com vários pontos de corte nu. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 6, p. 477–484, 2015.

MOK, C. C. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis : an update. **Dovepress**, p. 87–100, 2013.

MORALES, J. K. et al. Mast cell homeostasis and the JAK – STAT pathway. **Genes and Immunity**, v. 2, p. 599–608, 2010.

MORETTO, B.; DA, J. A.; PILOTO, R. Treatment of rheumatoid arthritis with chloroquine: a literature review. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR**, v. 7, n. 3, p. 46–51, 2014.

MORRIS, R.; KERSHAW, N. J.; BABON, J. J. The molecular details of cytokine signalling via the JAK/STAT pathway Rhiannon Morris, Nadia J. Kershaw and Jeffrey J. Babon*. 2018.

MOTA, L. M. H. DA et al. Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 2, p. 141–157, 2013.

MOTA, L. M. H. DA et al. Posicionamento sobre o uso de tofacitinibe no algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. v. 5, n. 6, p. 512–521, 2015.

MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. **Imunobiologia de Janeway**. 7. ed. [s.l.] Artmed, 2010.

MUSHTAQ, S.; SARKAR, R. International Journal of Women's Dermatology Sulfasalazine in dermatology: A lesser explored drug with broad. **International Journal of Women's Dermatology**, n. xxxx, 2020.

PASSOS, F. L. DE S. Artrite reumatoide: novas opções terapêuticas. **Boletim da Organização Pan-Americana da Saúde**, v. 1, n. 15, p. 1–7, 2016.

PELECHAS, E.; VOULGARI, P. V; DROSOS, A. A. Clinical Medicine Golimumab for Rheumatoid Arthritis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 3, p. 387, 2019.

SCHREZENMEIER, E.; DÖRNER, T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. **Nature Reviews**, 2020.

SCOTT, L. J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. **Drugs**, v. 77, n. 17, p. 1865–1879, 2017.

SEIF, F. et al. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. p. 1–13, 2017.

SHIM, Y. K.; KIM, N. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. **The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi**, v. 67, n. 6, p. 300–312, 2016.

SILVA, M. M. et al. O Uso Crônico De Anti-Inflamatórios Não-Esteroidais E Seus Efeitos Adversos. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 2, n. 2, p. 90–100, 2019.

SKUBISZ, M. M.; TONG, S. The Evolution of Methotrexate as a Treatment for Ectopic Pregnancy and Gestational Trophoblastic Neoplasia : A Review. v. 2012, 2012.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 388, n. 10055, p. 2023–2038, 2016.

SOUTO, R. Imunossupressores na Dermatologia *. v. 85, n. 1, p. 9–22, 2010.

TANAKA, Y. Janus Kinase inhibitor Baricitinib Modulates human innate and adaptive immune system. v. 9, n. June, p. 1–11, 2018.

TAYLOR, P. C. et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. 2017.

VAN VOLLENHOVEN, R. F. et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 6, p. 508–519, 2012.

WASSERMAN, A. M. Y. M. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. p. 1245–1252, 2011.

YANG, Y. H.; MORAND, E.; LEECH, M. Annexin A1: potential for glucocorticoid. **Nature Publishing Group**, p. 1–9, 2013.

YOO, R.; AYODELE, L.; VAN DER PLUJIM, W. Pharmacor Immune and Inflammatory Disorders. v. 1, n. December, 2015.